

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA**

**O PAPEL DOS GLICOCORTICÓIDES NO TRATAMENTO DAS
PATOLOGIAS PSIQUIÁTRICAS DE MEMÓRIA: UM ENFOQUE
NO TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO**

RONAN D'ÁVILA MARTINS

Florianópolis

2011

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA**

**O PAPEL DOS GLICOCORTICÓIDES NO TRATAMENTO DAS
PATOLOGIAS PSIQUIÁTRICAS DE MEMÓRIA: UM ENFOQUE
NO TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO**

RONAN D'ÁVILA MARTINS

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Farmacologia do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Antônio de Pádua Carobrez

Florianópolis

2011

Catálogo na fonte pela Biblioteca Universitária
da
Universidade Federal de Santa Catarina

M382p Martins, Ronan D'Ávila

O papel dos glicocorticóides no tratamento das patologias
psiquiátricas de memória [dissertação] / Ronan D'Ávila
Martins ; orientador, Antônio de Pádua Carobrez. -
Florianópolis, SC, 2011.

85 p.: ils., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Biológicas. Programa de Pós-
Graduação em Farmacologia.

Inclui referências

1. Farmacologia. 2. Transtornos de Estresse Pós-
Traumáticos. 3. Glicocorticóides. 4. Memória - Tratamento.
I. Carobrez, Antonio de Padua. II. Universidade Federal de
Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia.
III. Título.

CDU 615

*À minha família, molde daquilo que
eu sou hoje, pelo apoio e incentivo
de todas as horas.*

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Antônio de Pádua Carobrez pela oportunidade de realizar o trabalho e por seu esforço em me fazer entender o significado real de “*reasoning*”.

Aos professores do programa de pós-graduação em farmacologia da UFSC pela contribuição à minha formação científica.

Aos professores Dra. Thereza Christina Monteiro de Lima, Dra. Cilene Lino de Oliveira e Dra. Eloisa Pavesi, por me direcionar a uma construção mais racional deste texto.

Aos colegas do Laboratório de Neurobiologia Comportamental que me receberam e forneceram dicas valiosas para a construção do meu trabalho.

Ao professor Dr. Jamil por dividir seu tempo entre as obrigações de Florianópolis e a organização da pós-graduação em Toledo.

Aos colegas de curso em Toledo pelo companheirismo e o apoio.

Ao departamento de farmacologia da UFSC por permitir essa experiência de vida.

À minha amada esposa Lé, companheira e motivadora incansável de todos os dias.

Aos meus queridos pais, Clemente e Zenilda, por abdicar de vários sonhos pessoais para que eu tivesse todas essas oportunidades na vida.

À Meg, por demonstrar que tudo deveria ser mais simples e menos preocupante.

À Fabíola Ramos Santos da Luz pelo empenho em organizar meu trabalho assistencial durante todo o curso de pós-graduação.

Aos pacientes pelo exemplo de determinação na superação de suas adversidades.

A todas as pessoas que de alguma maneira colaboraram com a execução deste trabalho.

"A coisa mais importante do mundo não é tanto onde nós chegamos, como em qual direção estamos nos movendo"

Oliver Wendall Holmes

RESUMO

As situações de estresse desencadeiam reações fisiológicas de medo e ansiedade, mas são os eventos traumáticos os responsáveis por precipitar as respostas neuroendócrinas não adaptativas e desproporcionais perante a ameaça inicial e aos novos estressores. A resposta neuroendócrina ao estresse é o resultado da ativação da cascata de diversos neuroefetores, especialmente da noradrenalina e dos glicocorticóides, liberados no momento do trauma ou da reativação da memória. Terminado um evento traumático, os níveis circulantes de tais mediadores devem retornar aos níveis basais, exceto quando do trauma surge o Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), caracterizado por hiperexcitabilidade, revivências, evitação e “anestesia” emocional. Ainda, a liberação de mediadores no momento do trauma facilitaria o aprendizado associativo, porém a aquisição de informações aversivas de maneira intensa pode levar ao desenvolvimento do TEPT, protótipo de patologia de memória em humanos. Após a consolidação, as memórias podem ser reativadas por pistas ou contextos ligados ao trauma com consequente piora do quadro patológico, cronificação e incapacidade funcional. Tal reativação tornaria a memória lábil, fase na qual ocorre o processo de reconsolidação, importante na reestabilização e manutenção da informação. Com base nessas informações, sugerimos que a interferência farmacológica nesta etapa enfraqueceria as reações ansiosas e os sintomas posteriores associadas com a revivência do trauma. O objetivo principal do estudo foi levantar dados de literatura sobre o papel dos glicocorticóides no manejo das patologias de memória, em especial do TEPT, e sugerir uma nova intervenção terapêutica viável com base na manipulação das memórias traumáticas originais. Para o propósito, revisamos a clínica, o tratamento atual do TEPT e as alterações no eixo neuroendócrino, e avaliamos diversos estudos com glicocorticóides no TEPT e em modelos animais da patologia. Os resultados mostram a eficácia dos glicocorticóides no enfraquecimento da memória declarativa e das reações de medo quando administrados antes da reativação espontânea ou provocada da memória através da apresentação de elementos contextuais ou pistas que recordem o trauma. A melhora clínica é mais evidente na medida em que novas intervenções são realizadas. Concluimos que os glicocorticóides são uma alternativa possível ao tratamento clássico do TEPT com a vantagem de exibirem efeitos terapêuticos em poucas sessões, além de modular de modo persistente as reações de medo e prejudicar a evocação da memória traumática original. Ainda, propomos um modelo de intervenção farmacológico com glicocorticóides para o tratamento do TEPT.

Palavras-chave: TEPT, glicocorticoide, tratamento, memória, reconsolidação.

ABSTRACT

Situations of psychological stress are common and they can trigger physiological reactions of fear and anxiety, but the traumatic events are the most responsible for causing maladaptive, unbalanced or sustained responses against the initial threat and new stressors. The neuroendocrine response to stress is the result of activation of several neuroeffectors, especially noradrenaline and glucocorticoids, released during the trauma or the reactivation of memory. After the end of traumatic event, circulating levels of these mediators should return to baseline levels, except when the trauma leads to Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD), characterized by hyperexcitability, reexperiencing, avoidance, and emotional numbness. The release of mediators during the threat facilitates associative learning, but the overwhelming information acquisition in vulnerable organisms can lead to PTSD, the prototype of memory disorder. After consolidation, the memories can be reactivated by clues or contexts related to the trauma with consequent worsening of symptoms, chronic disease process and disability. With the reactivation, the memory becomes labile, leading to the process of reconsolidation, important in reestablishing and maintaining information integrity. Therefore, the pharmacological interference at this stage would weaken the anxious reactions and symptoms associated with subsequent reliving the trauma. The main objective of the study was to survey the literature on the role of glucocorticoids in the management of memory diseases, in particular PTSD and to suggest a possible new therapeutic intervention based on manipulation of the original traumatic memories. For this purpose, we have reviewed the clinic, the current treatment of PTSD and the changes in neuroendocrine axis, and we have evaluated various studies with glucocorticoids in PTSD as well as in animal models. Results demonstrated the effectiveness of glucocorticoids on declarative memory impairment and fear reactions when administered prior to the spontaneous or induced reactivation of the memory through the presentation of evidence or contextual clues recalling the trauma. Clinical improvement is more evident when the new interventions are performed. Therefore, we have concluded that glucocorticoids are feasible alternatives to the current treatment of PTSD with the advantage of exhibiting therapeutic effects in few sessions, changing on a sustained way the reactions to fear and impairing the recall of original traumatic memories. In addition, we propose a adapted model for pharmacological intervention with glucocorticoids for PTSD.

Keywords: PTSD, glucocorticoids, treatment, memory, reconsolidation.

SUMÁRIO

1. Introdução-----	19
1.1 <i>O Medo, a Ansiedade e o Transtorno Psiquiátrico-----</i>	<i>20</i>
1.2 <i>Neuroefetores da Resposta ao Estresse -----</i>	<i>21</i>
1.2.1 <i>Monoaminas-----</i>	<i>21</i>
1.2.2 <i>Esteróides-----</i>	<i>23</i>
1.3 <i>A Resposta Neuroendócrina ao Evento Traumático-----</i>	<i>24</i>
1.4 <i>O Processo de Formação da Memória Traumática -----</i>	<i>27</i>
2. O Transtorno de Estresse Pós-Traumático – Histórico, Conceito de Trauma, Características Clínicas e Evolução. ----	31
2.1 <i>A Reação Aguda ao Estresse -----</i>	<i>32</i>
2.1.1 <i>A Intervenção Terapêutica na Reação Aguda ao Estresse</i>	<i>35</i>
2.2 <i>Aspectos Clínicos do Transtorno de Estresse Pós-Traumático -----</i>	<i>36</i>
2.2 <i>A Epidemiologia do Transtorno de Estresse Pós-Traumático</i>	<i>39</i>
2.3 <i>Importância Social e Prejuízo Funcional no Transtorno de Estresse Pós-Traumático-----</i>	<i>40</i>
3. Alterações do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal no Transtorno de Estresse Pós-Traumático-----	41
4. Tratamento do Transtorno de Estresse Pós-Traumático – A Farmacoterapia Atual -----	43
5. Objetivos -----	47
6. Materiais e Métodos-----	49
7. Resultados -----	51
7.1 <i>A Utilização Terapêutica dos Glicocorticóides no Transtorno de Estresse Pós-Traumático-----</i>	<i>51</i>
7.2 <i>Os Modelos Animais de Transtorno de Estresse Pós-Traumático -----</i>	<i>53</i>

7.3 Os Ensaios em Modelos Animais: Intervenções com Glicocorticóides-----	55
7.4 A Utilização de Glicocorticóides em Humanos com Memórias Traumáticas -----	58
8. Considerações Finais-----	63
8.1 A Proposta de Intervenção com Glicocorticóides no Transtorno de Estresse Pós-Traumático-----	70
9. Conclusão -----	75
10. Referências -----	76

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH – Hormônio Adrenocorticotrófico

CID10 - Classificação Internacional de Doenças (Décima Edição)

CRH - Corticotrofina

DEX - Dexametasona

DCS - D-Cicloserina

DSM - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
(*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

EP – Estímulo Pareado

FDA – *Food and Drug Administration*

GABA - Ácido Gama-aminobutírico

GR - Receptores Glicocorticóide

HPA - Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

ISRS - Inibidor seletivo de recaptura de serotonina

MR - Receptores Mineralocorticóides

NA - Noradrenalina

PET - Tomografia por Emissão de Póstron

RAE - Reação Aguda ao Estresse

SNS – Sistema Nervoso Simpático

TEPT - Transtorno de Estresse Pós-Traumático

TCC - Terapia cognitivo-comportamental

UTI - Unidade de terapia intensiva

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Representação esquemática do eixo HPA com a ativação induzida pelo estresse. Os principais neuroefetores são o cortisol e a adrenalina. Os sítios responsáveis pelo *feedback* negativo são o hipocampo, o córtex pré-frontal e a hipófise-----

-----19

Esquema 2 - Esquema representativo das diferentes fases de processamento da memória-----21

Esquema 3 - Esquema com a representação do modelo de desestabilização de memórias provocado por evocação. O processo de reconsolidação novamente estabiliza a memória evitando a manutenção da labilidade-----16

Esquema 4 - Esquema sobre o papel dos glicocorticóides na redução da memória de medo. Os esteróides reduzem a manifestação da revivência e medo condicionado com enfraquecimento da memória traumática e a quebra do círculo vicioso do transtorno. Ao mesmo tempo facilita o processo de extinção da memória-----57

Esquema 5. Sequência proposta para o modelo de intervenção com glicocorticoides no TEPT-----63

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios para o diagnóstico de “Reação Aguda ao Estresse”-----25

Quadro 2 - Diferentes acontecimentos estressantes e suas respectivas porcentagens de evolução para o TEPT-----26

Quadro 3 - Quadro com os Critérios do DSM IV-TR (2000) para o diagnóstico de Transtorno de Estresse Pós-Traumático-----28

Quadro 4 - Características Centrais do TEPT de Acordo com o DSM IV(1994)-----30

LISTA DE TABELA

Tabela 1. Preço médio das medicações usadas para o tratamento do TEPT. Na última linha o custo de 18 administrações de hidrocortisona (via oral). *Medicamentos de referência-----61

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) e as fobias são transtornos psiquiátricos de alta prevalência na população e estão associados à cronicidade e incapacidade funcional importantes com grande impacto sobre o bem-estar dos pacientes. A fobia específica, por exemplo, é o transtorno mais prevalente na população geral e o estresse pós-traumático continua sendo uma grande causa de afastamentos do trabalho (Kessler, Berglund *et al.*, 2005). A psicoterapia cognitivo-comportamental (TCC) e os inibidores seletivos de recaptura serotonina são os tratamentos mais testados e eficazes na patologia até o momento (Hetrick, Purcell *et al.*, 2010). No entanto, apesar dos recursos atuais, uma grande parcela dos pacientes não atinge remissão dos sintomas e seguem um curso crônico da doença com recorrências frequentes e recuperação espontânea das reações de medo associadas às pistas que relembrem o trauma (Marshall, Turner *et al.*, 2006; Stein, Ipser *et al.*, 2006).

Dadas as evidências de resultados insatisfatórios associados aos tratamentos atuais, buscar novos tratamentos farmacológicos tornou-se uma necessidade. Tanto a TCC quanto as medicações padronizadas para o TEPT são recursos inacessíveis à maior parte da população, em grande parte por conta do custo das medicações e da formação dos profissionais treinados em TCC.

Considerando o fato de que os glicocorticóides apresentam papel crucial na formação da memória e na resposta ao estresse e sendo o TEPT um transtorno de memória, hipotetizamos que os esteróides possam apresentar efeitos benéficos na redução dos sintomas associados à memória aversiva. Os glicocorticóides, liberados em situações de estresse a partir do córtex adrenal são conhecidos por influenciar os processos de memória e diversas evidências sugerem que os glicocorticóides tenham efeitos moduladores em fases distintas da formação da memória (De Quervain, Aerni *et al.*, 2009). Entre as diversas fases de formação de memória, a reconsolidação (fase lábil da memória após reativação da mesma) ganha maior destaque neste trabalho. Portanto, a memória traumática, depois de evocada, tornar-se-ia passível de interferência farmacológica (Wang, Zhao *et al.*, 2008).

No presente trabalho, avaliamos os aspectos clínicos do TEPT, a formação da memória traumática e o possível efeito dos esteróides no tratamento do TEPT a partir do levantamento de

dados de literatura sobre o tratamento do transtorno. Por fim, sugerimos um modelo de intervenção farmacológica com glicocorticóides para o TEPT adaptada á realidade clínica do psiquiatra.

1.1 O MEDO, A ANSIEDADE E O TRANSTORNO PSIQUIÁTRICO

Ao longo da existência o ser humano enfrenta diversas situações causadoras de desconforto físico ou psíquico, potencialmente desencadeadoras de respostas adaptativas. O estresse pode ser definido como a soma de respostas físicas e mentais causadas por determinados estímulos externos (estressores) e que permitem ao indivíduo superar determinadas exigências do ambiente e o desgaste físico e mental causado por esse processo (De Kloet, Joels *et al.*, 2005). O conceito de estresse originalmente surge na física, como designação da tensão e desgaste a que estão submetidos os materiais, mas foi em 1936 que *Hans Selye* em publicação no periódico *Nature* utiliza o termo em seu sentido moderno no campo das neurociências. Os stressores, variados em sua origem, podem ser agrupados em quatro grupos: aqueles ligados aos eventos biográficos, os traumáticos (cuja intensidade extrapola o habitual), os de ordem cotidiana e os crônicos.

O medo deflagrado pelo trauma ambiental, dentro dos conceitos cognitivos e comportamentais é o resultado do pareamento entre um estímulo inicialmente neutro e uma reação inata do organismo, sendo portanto um fenômeno aprendido. O condicionamento clássico Pavloviano é a base para a geração desse medo. O aprendizado associativo permite que um estímulo sensorial (som, imagem, odor ou textura) possa ser associado a uma reação comportamental de desespero, impotência e medo (Landeira-Fernandez, 1996). Após o pareamento, uma reação comportamental mal adaptativa frente ao estressor provocaria redução da capacidade de enfrentamento de novas situações ameaçadoras e a manutenção do transtorno. O quadro psiquiátrico pode ainda ser fortalecido por “condicionamento operante”. O conceito de condicionamento operante foi criado por Skinner na década de 40 e seria o procedimento através do qual é modelada uma resposta (ação) no organismo por reforço do comportamento a

partir de aproximações ou afastamentos sucessivos do estímulo provocador da resposta (Wasserman e Miller, 1997). Se a resposta ao estímulo ocorre de modo reforçador e prazeroso cresce a probabilidade de manutenção do comportamento e se for punitiva ou aversiva, diminui a chance de sua ocorrência futura. O condicionamento operante seria o responsável pelo fenômeno de perpetuação de uma resposta inadequada, base para um círculo vicioso de medo, ansiedade e incapacitação funcional comuns nos transtornos ansiosos.

A ansiedade pode ser definida em termos de “estado”, ou seja, com significado mais abrangente e sindrômico em relação ao medo. O medo condicionado está presente nos quadros ansiosos também denominados transtornos de ansiedade, codificados e categorizados na Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial da Saúde (CID10) e no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* da Associação Americana de Psiquiatria (Association, 1994), principais manuais diagnósticos usados em nosso meio. Os transtornos ansiosos segundo os critérios estatísticos categoriais do DSM são: transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo-compulsivo, ansiedade social generalizada ou circunscrita, síndrome do pânico, agorafobia, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e fobias específicas (Brandao, Zanoveli *et al.*, 2008).

Em decorrência da importância do entendimento da ansiedade e medo em sua manifestação aguda, o transtorno de estresse pós-traumático será revisto, como protótipo de patologia crônica, de memória e resposta inadequada ao estresse. A terapêutica atual e perspectivas além das diretrizes clínicas atuais serão discutidas no presente trabalho.

A seguir faremos considerações a respeito do papel dos neuroefetores no estresse, importantes para a compreensão neurobiológica da resposta ao trauma.

1.2 NEUROEFETORES DA RESPOSTA AO ESTRESSE

1.2.1 MONOAMINAS

As monoaminas são alvo de investigação em diversos estudos sobre o estresse e possuem um papel importante na complexa resposta fisiológica frente a ameaças reais ou potenciais, o estado de alerta e atenção é desencadeado por liberação de

noradrenalina (NA), de modo central, a partir do *locus ceruleus* e periféricamente, com o objetivo de preparar o indivíduo para as situações nas quais o comportamento de luta e fuga é necessário. Na periferia a NA atua em receptores adrenérgicos localizados em diversos órgãos, como por exemplo, naqueles presentes nos vasos sanguíneos e no músculo miocárdico; a pressão arterial se eleva e o débito cardíaco é aumentado. Nesse contexto, os receptores adrenérgicos localizados em neurônios pós-sinápticos do sistema límbico, da amígdala, do núcleo do leito da estria terminal, do córtex pré-frontal medial e do septo lateral são ativados (Morilak, Barrera *et al.*, 2005). Os receptores localizados nesses sítios estão ligados à proteína G e quando ativados, desencadeiam efeitos rápidos sobre o comportamento e o processamento das emoções e cognições (Joels e Baram, 2009). O sistema adrenérgico atua na regulação sobre o fenômeno de formação da memória, mas é a amígdala o sítio neural chave para o processo de perpetuação do aprendizado associado às emoções (Mcgaugh, 2004). Além do mais, a amígdala, dotada de projeções aferentes para inúmeras regiões do cérebro é a estrutura mediadora dos efeitos agudos dos glicocorticóides em regiões como hipocampo e córtex pré-frontal (Mcgaugh, 2002; Roozendaal, Barsegyan *et al.*, 2008).

O sistema adrenérgico interage com outros sistemas de neurotransmissão. Vias aferentes emergem do *locus ceruleus* para o núcleo dorsal da rafe e para o núcleo accumbens facilitando a liberação de serotonina e dopamina, respectivamente (Maier e Watkins, 2005). A serotonina teria um papel complementar nas mudanças comportamentais associadas ao controle da ansiedade ao fim da exposição ao estressor (Adamec, Holmes *et al.*, 2008; Linthorst e Reul, 2008), enquanto a dopamina facilitaria os processos de motivação, tomada de decisões e avaliação de riscos (Goto, Otani *et al.*, 2007). A liberação de monoaminas ocorre em diversas regiões cerebrais, mas é mais evidente em regiões associadas às respostas comportamentais, como demonstrado no hipocampo e no córtex pré-frontal, associadas à memória e aprendizado, e na amígdala (Mcgaugh, 2004; De Kloet, Joels *et al.*, 2005; Mcewen, 2007). Pode-se dizer que os tratamentos atuais para os transtornos ansiosos, pautados nas medicações noradrenérgicas, serotoninérgicas e dopaminérgicas refletem a importância das monoaminas no processo de reação ao estresse (Durant, Christmas *et al.*, 2010).

1.2.2 ESTERÓIDES

O enfrentamento de um estressor ou ainda, dos sintomas de um transtorno ansioso ocorre com a liberação de esteróides sendo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) de suma importância para o controle e modulação das reações orgânicas, comportamentais e cognitivas frente ao estresse (Fink, 2007; Rodrigues, Ledoux *et al.*, 2009; Ulrich-Lai e Herman, 2009). Além da facilitação do aprendizado e memorização, os esteróides também apresentam papel importante na eliminação de comportamentos que não seriam mais relevantes (Bohus e De Kloet, 1981). A consolidação e a evocação dos traços de memória após um trauma são necessárias para uma resposta ágil e “instintiva” frente a um novo estressor que possa se assemelhar à ameaça inicial e desse modo auxilia o indivíduo a manter sua integridade (Graeff, 1999). Entretanto, alguns eventos estressantes desencadeiam respostas de medo e de ansiedade desproporcionais, inadequadas, duradouras ou não associadas a uma adaptação funcional (Yehuda, Mcfarlane *et al.*, 1998). As patologias psiquiátricas seriam nessa ótica, adaptações frustradas ao meio ou ao contexto, incapacitantes, mas passíveis de intervenção terapêutica farmacológica e psicoterápica.

O córtex da glândula suprarrenal secreta o cortisol, principal esteróide envolvido na resposta ao estresse em humanos. Em animais o esteróide predominante é a corticosterona, liberado pelo córtex da suprarrenal. A liberação de corticosteróides é cíclica e circadiana, com níveis mais elevados pela manhã e menores à noite (Kirschbaum e Hellhammer, 1994). No entanto, na resposta provocada pelo estresse, os níveis de cortisol podem atingir picos séricos que ultrapassam em 10 vezes os valores basais (Prager e Johnson, 2009). Em semelhança ao estresse agudo, no estresse crônico os valores também podem ser mantidos elevados pelo aumento da frequência de pulsos de liberação de glicocorticóides (Lightman, 2008).

Os receptores de glicocorticóides são de dois tipos: mineralocorticóides (MR) e glicocorticóides (GR) com funções e distribuição cerebrais distintas. Os receptores MR estão concentrados no sistema límbico (hipocampo), septo lateral e em menor densidade na amígdala (Joels, Karst *et al.*, 2008). Os MRs propiciam a retroalimentação negativa lenta do cortisol e a contenção das respostas fisiológicas frente ao estressor. Também possuem alta afinidade aos glicocorticóides, alta taxa de ocupação

basal e estão envolvidos nos processos de formação da memória de modo distinto dos GRs. A ação dos MRs, durante o estresse, seria manter o fluxo de entrada das informações durante um aprendizado ou situação ameaçadora (Joels, Karst *et al.*, 2007).

A distribuição dos GRs no cérebro, em contraste aos MRs, é mais abrangente. Presentes também em hipocampo e septo lateral, modulam a resposta ao estresse, possuindo menor afinidade pelos esteróides; no eixo HPA fornecem uma retroalimentação rápida para a inibição da liberação de cortisol (Reul e De Kloet, 1986). Os GRs, de modo distinto dos MRs, atuam na supressão da plasticidade neuronal. Tal supressão bloqueia a entrada de novas informações durante o estresse, fator protetor para a aquisição e a consolidação das informações sensoriais em processamento (Mcewen, De Kloet *et al.*, 1986; Sapolsky, 1996).

Depois de ativados, os receptores GR e MR iniciam ações genômicas e não-genômicas. A primeira depende da ativação de receptores intranucleares que modulam a transcrição gênica, lenta e duradoura, levando horas a dias para ser iniciada e mantida (Zanchi, Filho *et al.*, 2010). A ação rápida não genômica está associada à ativação dos receptores esteróides presentes na membrana neuronal, com menor afinidade em relação aos intracelulares, e à consequente deflagração da cascata de segundos mensageiros (Prager e Johnson, 2009; Evanson, Herman *et al.*, 2010). Glicocorticóides regulam a função do receptor AMPA (α -amino-3-hydroxil-5-metil-4-isoxazole-propionato) na membrana neuronal, envolvido na transmissão nervosa e na plasticidade neuronal. A modulação promovida pelos esteróides seria, desse modo, fundamental para a consolidação de memórias importantes para o indivíduo (Krugers, Hoogenraad *et al.*, 2010).

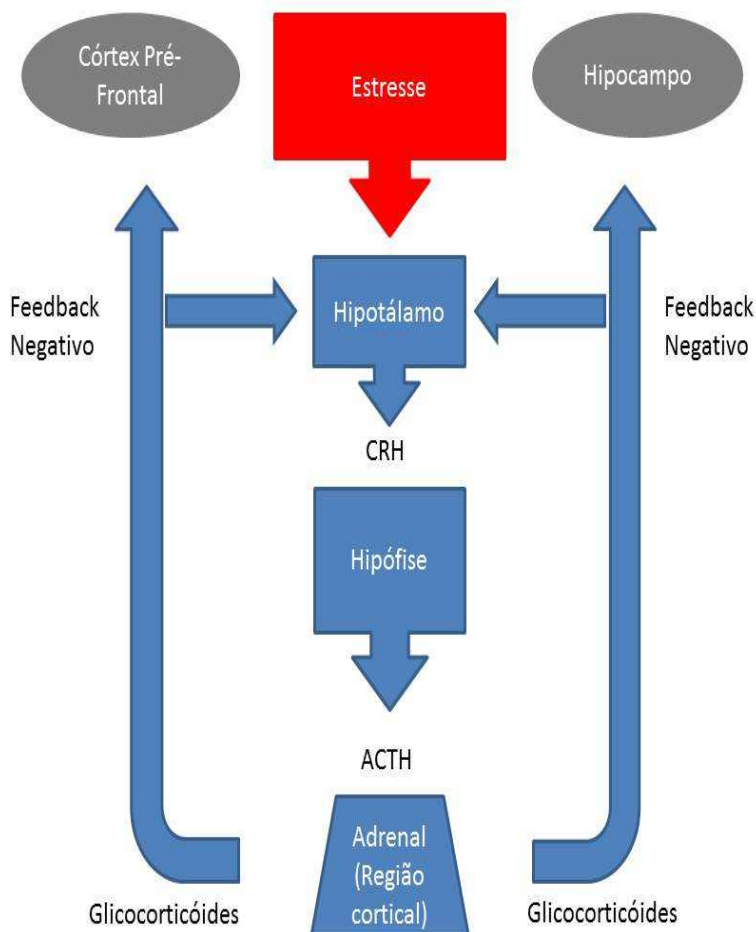
1.3 A RESPOSTA NEUROENDÓCRINA AO EVENTO TRAUMÁTICO

A resposta fisiológica ao medo é caracterizada por uma série de reações que auxiliam o organismo a manejar o estresse. A ativação do sistema nervoso simpático (SNS), com a liberação de adrenalina aumenta a capacidade biológica de reação ao perigo culminando com os comportamentos de luta ou fuga (Cannon, 1929). Sabe-se que durante o período de ocorrência do estressor várias associações ou pareamentos de memória podem ser feitos com objetos, ambientes e com estímulos sensoriais. Entretanto, a

consolidação de tais memórias aversivas pode ser facilitada pelo mesmo mecanismo adrenérgico facilitador das reações adaptativas (Mcgaugh e Roozendaal, 2002). Na sequência da primeira resposta fisiológica ao estresse ocorre à ativação do eixo HPA, com a liberação de cortisol, importante para a contenção da resposta ao estressor quando a ameaça é removida (Munck, Guyre *et al.*, 1984).

Quando estimulados durante o evento estressor, os neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo secretam o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que por sua vez estimula a síntese e liberação de adrenocorticotrofina (ACTH) pela hipófise. O ACTH então estimula a síntese e secreção de corticosteróides pela região cortical da glândula adrenal (Arborelius, Owens *et al.*, 1999; Buckingham, 2006). Os principais sítios neurais de ação do glicocorticoide e os locais que exercem o *feedback* negativo estão representados esquematicamente na figura 1. Os glicocorticóides são liberados pela adrenal em diversas situações de estresse (medo, frio e dor) e no processo de aprendizado e condicionamento. Por possuírem receptores de glicocorticóides, estruturas do sistema límbico são alvos da ação corticosteróide e modulam as respostas emocionais e o aprendizado (Endo, Nishimura *et al.*, 1996; Oitzl, Flutterm e De Kloet, 1998; Oitzl, Flutterm, Sutanto *et al.*, 1998).

O cortisol liberado exercerá um *feedback* negativo no hipotálamo, hipocampo, pituitária e amígdala, ou seja, nos sítios neurais responsáveis pela resposta neuroendócrina e ricos em receptores GR e MR (Mcewen, Gould *et al.*, 1992). Contudo, em oposição ao que ocorre em situações patológicas, após a deflagração da resposta hormonal segue-se à recuperação dos níveis hormonais basais (De Kloet, Reul *et al.*, 1986).



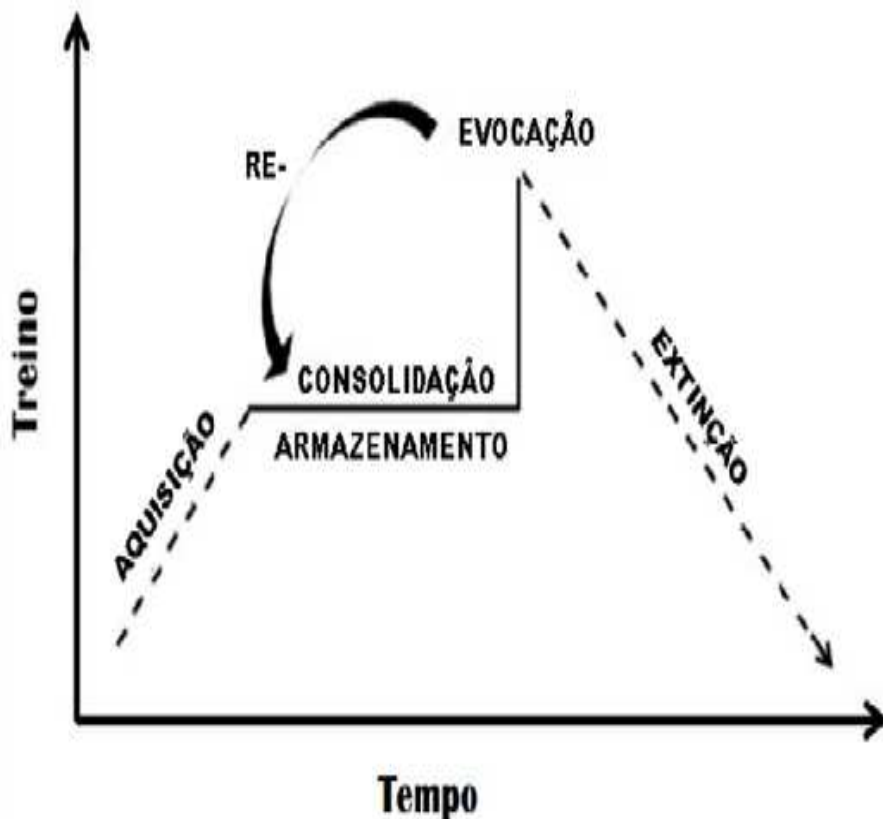
Esquema 1. Representação esquemática do eixo HPA com a ativação induzida pelo estresse. Os principais neuroefetores são o cortisol e a adrenalina. Os sítios responsáveis pelo *feedback* negativo são o hipocampo, o córtex pré-frontal e a hipófise. Adaptado de Arborelius e Owens, 1999.

1.4 O PROCESSO DE FORMAÇÃO DA MEMÓRIA TRAUMÁTICA

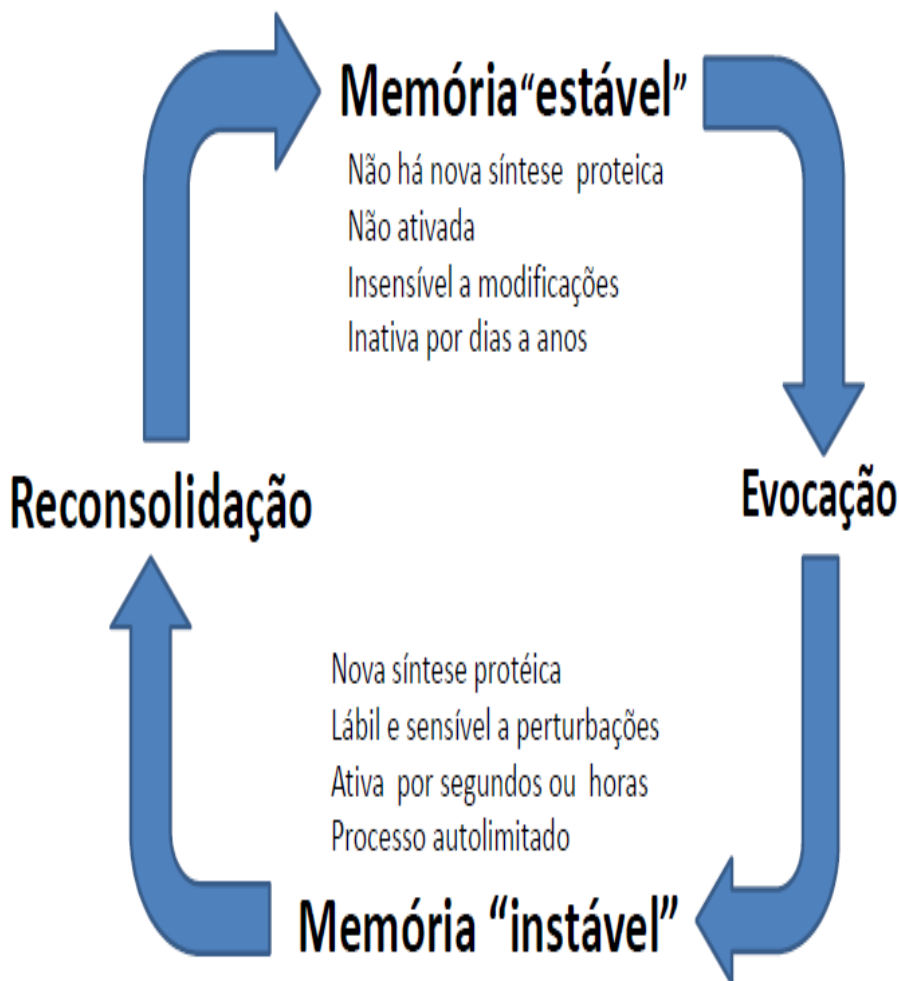
O processamento sensorial inicia-se após a aquisição da informação. As memórias são processadas e armazenadas em sua forma estável por síntese proteica tempo-dependente através do processo molecular denominado consolidação (Mcgaugh, 2000). A teoria clássica da consolidação propõe que este processo complexo de estabilização ocorra uma única vez. Algumas condições específicas podem induzir prejuízo da memória consolidada: trauma cerebral, eletroconvulsoterapia, novo aprendizado, hipotermia, administração de inibidores de síntese de proteína, mas especialmente a reativação da memória em determinadas condições (Nader, Schafe e Le Doux, 2000; Sara, 2000b). De fato, as memórias armazenadas ou consolidadas são maleáveis e passíveis de atualização de informações por reativação (Suarez, Smal *et al.*, 2010). Após a evocação, um traço de memória pode tornar-se transitoriamente sensível a perturbações e necessita passar por um processo de reestabilização molecular, conhecido como reconsolidação para que se perpetue ou sofra atualizações (Nader, Schafe e Ledoux, 2000; Sara, 2000a; Alberini, Milekic *et al.*, 2006; Dudai, 2006). A reconsolidação parece desempenhar um papel importante no processamento e na manutenção da memória de longo prazo (Nader, Schafe e Le Doux, 2000; Dudai, 2006; Tronson, Wiseman *et al.*, 2006).

No esquema 2 estão representadas as diferentes fases de formação da memória e a ordem de ocorrência destas no tempo decorrido entre a aquisição e o final do processo de extinção (Izquierdo, Vianna *et al.*, 2002). O fato da memória adquirida se tornar instável mesmo após a consolidação permite que essa seja vulnerável a atualizações e intervenções (Monfils, Cowansage *et al.*, 2009; Schiller, Monfils *et al.*, 2010), mas a questão tem desafiado a visão clássica de como memórias são armazenadas e consolidadas ao longo do tempo (Nader e Einarsson, 2010). O processo de reconsolidação não é totalmente compreendido e teorias sobre a natureza e a função da memória reconsolidada permanecem controversos. Assim, apesar da importância do fenômeno, não foram estabelecidos quais os parâmetros que caracterizam a reconsolidação dentro de uma sessão de treino, ou melhor, quais as condições limítrofes para a ocorrência do processo (Nader e Hardt, 2009). Segundo estes autores, a reconsolidação não é um processo universal e não estaria presente no processamento de memórias

pouco associadas a emoções ou em sessões de treino de fraca intensidade em modelos animais.



Esquema 2. Esquema representativo das diferentes fases de processamento da memória. Adaptado de Izquierdo, 2002.



Esquema 3. Representação do modelo de desestabilização de memórias provocado por evocação. O processo de reconsolidação novamente estabiliza a memória evitando a manutenção da labilidade. Adaptado de Nader, 2003.

Um ponto de interesse na reconsolidação está na possibilidade de intervenção farmacológica dentro deste período de memória instável (Diergaarde, Schoffemeer *et al.*, 2008; Schiller, Monfils *et al.*, 2010). A memória original poderia ser enfraquecida se agentes amnésicos fossem administrados na fase de reconsolidação, ou seja, após a reativação desta em condições adequadas (Stehberg, Levy *et al.*, 2009). Por exemplo, glicocorticóides exógenos administrados imediatamente após a reativação são associados ao prejuízo da evocação de memórias de medo em roedores (Cai, Blundell *et al.*, 2006).

Entretanto, dependendo do tempo de exposição ao estímulo aversivo e da intensidade da evocação, ocorre um novo aprendizado que se sobrepõe ao traço anterior e modifica comportamentos e respostas emocionais sem apagar a memória original (Berman e Dudai, 2001; Eisenberg, Kobilco *et al.*, 2003). A esse fenômeno damos o nome de extinção. Exposições intensas e curtas ativam o processo de reconsolidação e as duradouras e longas o da extinção (Suzuki, Josselyn *et al.*, 2004).

Para o estudo da memória de medo, memória traumática, condicionamento aversivo, reativação e evocação, o TEPT é o modelo mais adequado. Assim sendo, a evocação seria um elemento fundamental para início da reconsolidação no TEPT e a evitação do contexto ou das pistas associadas ao trauma um reforçador da memória (Eisenhardt e Menzel, 2007). Caso a exposição não seja longa o suficiente para desencadear a extinção da resposta de medo, a reconsolidação da memória aversiva se encarregará de agravar a patologia pelos motivos supracitados. Desse modo, as constantes reativações iniciam o processo de reconsolidação da memória, podendo fortalecer e reforçar a sintomatologia traumática (De Quervain, 2008). À medida que um indivíduo revive suas memórias traumáticas e deflagra sintomas ansiosos, o desconforto associado gera comportamento evitativo e o fortalecimento das crenças associadas à incapacidade, perigo, vulnerabilidade e da resposta de medo subsequente (Fehm e Margraf, 2002).

2. O TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO – HISTÓRICO, CONCEITO DE TRAUMA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EVOLUÇÃO.

O conhecimento etiopatogênico dos transtornos psiquiátricos está pautado na dicotomia entre causas ambientais e constitucionais. Desde o início do envolvimento da psiquiatria no tratamento de pacientes traumatizados ocorrem debates sobre a etiologia traumática das patologias (Van Der Kolk, Herron *et al.*, 1994). A primeira vez que o termo “neurose traumática” foi usado, pelo neurologista alemão Herman Oppenheim, em 1889, sua conotação foi inteiramente organicista, considerando que as lesões funcionais que pareciam ocorrer nestes casos eram devidas a “mudanças moleculares sutis no sistema nervoso central”.

Em 1941, Abram Kardiner publicou “As Neuroses Traumáticas de Guerra”, obra que viria a definir, durante o século XX, o conceito de Transtorno de Estresse Pós-Traumático. Surge assim, pela primeira vez, a descrição clínica de pacientes que sofriam de “neuroses traumáticas”: permanente hipervigilância, sensibilidade frente às ameaças ambientais e à revivência traumática. O agrupamento dos sintomas psíquicos seria denominado “*físioneurose*”, manifestado tanto no campo de batalha, como durante o processo agudo de reorganização emocional.

Após a Segunda Grande Guerra, várias contribuições foram dadas ao entendimento e ao tratamento das síndromes traumáticas. Foram publicados vários artigos à época sobre as alterações psicopatológicas em sobreviventes do holocausto como a “síndrome do campo de concentração” (Yehuda, Schmeidler *et al.*, 1998). Os indivíduos expostos ao cotidiano de brutalidade desenvolviam consequências biológicas e sociais graves com redução da capacidade de enfrentamento de estressores futuros (Van Der Kolk, Herron *et al.*, 1994).

Em 1970, dois psiquiatras norte-americanos, Chaim Shatan e Robert J. Lifton iniciam a abordagem psicanalítica a um grupo de pacientes veteranos da guerra do Vietnã; por muito tempo, a psicoterapia de base analítica, influenciada pelos trabalhos de Freud, manteve-se como a intervenção padrão nessa patologia (Shatan, 1973). Os mesmos, sob influência dos trabalhos do psicanalista alemão Kardiner a respeito dos sintomas apresentados por sobreviventes do holocausto publicam a lista dos 27 sintomas mais prevalentes das “neuroses traumáticas”, que em associação

com os dados obtidos em prontuários médicos de 700 combatentes no Vietnã, viriam a se tornar o molde para os critérios usados pelo DSM-III para “Transtorno de Estresse Pós-Traumático”.

O TEPT foi revisto para sua inclusão no DSM-IV, em 1994. A maior modificação no DSM-IV está relacionada à definição de trauma. Enquanto o DSM-III-R descreve o trauma como uma experiência fora da normalidade objetiva, o DSM-IV sugere que os desencadeantes típicos do TEPT são eventos relativamente comuns na vida das pessoas e percebidos de diferentes formas de acordo com o indivíduo (DSM-IV1994).

2.1 A REAÇÃO AGUDA AO ESTRESSE

Após a ocorrência do evento traumático, os sintomas da “Reação Aguda ao Estresse” (RAE) se manifestam habitualmente nas horas que seguem a ocorrência do estímulo ou do acontecimento estressante e desaparecem no espaço de dois a três dias (DSM-IV1994). Quando o estressor é transitório ou pode ser aliviado, os sintomas começam a diminuir após oito horas e caso a exposição permaneça, os sintomas devem começar a diminuir dentro das primeiras quarenta e oito horas (Fullerton, Ursano *et al.*, 2004). A reação aguda ao estresse se caracteriza por um conjunto sintomático de manifestação pós-traumática imediata. Segundo os critérios diagnósticos do DSM-IV, os sintomas são: entorpecimento emocional, estreitamento do campo da consciência, insônia, sintomas dissociativos (amnésia), evitação dos estímulos que lembrem o trauma, distanciamento do ambiente, estupor ou agitação com hiperatividade.

O transtorno se acompanha frequentemente de sintomas neurovegetativos como taquicardia, transpiração, ondas de calor e alterações gastrintestinais. O modo como os sintomas são expressos podem depender da capacidade de enfrentamento e da resiliência do indivíduo, ou seja, da capacidade do indivíduo de recuperar o estado fisiológico basal anterior ao evento traumático (Deroon-Cassini, Mancini *et al.*, 2010). Os critérios diagnósticos do DSM-IV TR são apresentados a seguir no quadro 1.

-
- A. Exposição a um evento traumático no qual ambos os seguintes quesitos estiveram presentes:
1. A pessoa vivenciou, testemunhou ou foi confrontada com um ou mais eventos que envolveram morte ou sérios ferimentos, reais ou ameaçadores, ou uma ameaça à integridade física própria ou a de outros;
 2. A resposta da pessoa envolveu intenso medo, impotência ou horror.
- B. Enquanto vivenciava ou após vivenciar o evento aflitivo, o indivíduo tem três (ou mais) dos seguintes sintomas dissociativos:
1. Um sentimento subjetivo de anestesia, distanciamento ou ausência de resposta emocional
 2. Uma redução da consciência quanto às coisas que o rodeiam
 3. Desrealização
 4. Despersonalização
 5. Amnésia dissociativa (isto é, incapacidade de recordar um aspecto importante do trauma)
- C. O evento traumático é persistentemente revivido no mínimo de uma das seguintes maneiras: imagens, pensamentos, sonhos, ilusões e episódios de *flashback* recorrentes, uma sensação de reviver a experiência, ou sofrimento quanto da exposição a lembretes do evento traumático.
- D. Acentuada esquiva de estímulos que provocam recordações do trauma (por ex: pensamentos, sentimentos, conversas, atividades, locais e pessoas).
- E. Sintomas acentuados de ansiedade ou maior excitabilidade (por ex: dificuldade para dormir, irritabilidade, fraca concentração, hipervigilância; resposta de sobressalto exagerada, inquietação motora).
- F. A perturbação causa sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo e prejudica sua capacidade de realizar alguma tarefa necessária, tal como obter o auxílio necessário ou mobilizar recursos pessoais, contando aos membros da família acerca da experiência traumática.
- G. A perturbação tem duração mínima de 2 dias e máxima de 4 semanas, e ocorre dentro de 4 semanas após o evento traumático.
- H. A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex: droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral, não é melhor explicada por um Transtorno Psicótico Breve, nem representa uma mera exacerbação de um transtorno preexistente do Eixo I ou Eixo II.
-

Quadro 1. Critérios para o diagnóstico de “Reação Aguda ao Estresse”.

Adaptado de DSM-IV, 1994.

Indivíduos que apresentam reações intensas ao estresse agudo estarão mais propensos a desenvolver TEPT com o passar do tempo (Solomon, Garb *et al.*, 1987) e a identificação de sintomas intensos de estresse agudo favoreceriam a intervenção dentro de uma janela terapêutica de oportunidade no pós-trauma imediato (Shalev, Peri *et al.*, 2000; Pitman, Sanders *et al.*, 2002; Orr, Metzger *et al.*, 2003; Zatzick, Russo *et al.*, 2005; Milad, Rauch *et al.*, 2006). Como discutido a seguir, não existem condutas farmacoterápicas estabelecidas nessa manifestação inicial de sintomas.

Alguns estressores específicos apresentam maior capacidade de induzir reações agudas intensas e TEPT, entre eles, exposição ao combate, ameaça de morte, lesão corporal severa e testemunho de lesões severas ou morte (Phillips, Leardmann *et al.*, 2010). Diferentes eventos produzem taxas diferentes de TEPT (vide tabela 1), mas os traumas geradores de sintomas dissociativos, amnésicos e com entorpecimento intenso geram a doença com mais frequência (Bryant, 2005; Hartl, Rosen *et al.*, 2005).

Eventos Traumáticos e a Porcentagem de Evolução para o Transtorno de Estresse Pós-Traumático

Evento Traumático	%	Autor	Ano
Sequestro	100	Terr	1981
Ataque de franco-atirador	93	Pynoos	1987
	88	Korol	1999
Desastre nuclear	71	Savin	1996
Guerra	70	Shaw	1996
Furacão	50	Sack	1999
Guerra	48	McLeer	1988
Abuso Sexual	32	Najarian	1996
Terremoto	25	Reinherz	1993
Agressão Física	24	McCloskey	2000
Violência Doméstica	12	March	1997
Incêndio			

Quadro 2. Diferentes acontecimentos estressantes e suas respectivas porcentagens de evolução para o TEPT em ordem crescente. Adaptado de PsiqWeb (<http://www.psiqweb.med.br>).

Para o preenchimento do diagnóstico, além da exposição ao evento traumático, sensação de impotência frente ao mesmo e pelo menos três sintomas dissociativos (sensação de distanciamento, redução da consciência quanto às coisas que a rodeiam, desrealização, despersonalização e incapacidade de recordar algum aspecto importante do trauma), o indivíduo com RAE deve passar a reviver o evento traumático (através de imagens, pensamentos ou sonhos) e a evitar aspectos que possibilitem a recordação do trauma, como por exemplo: locais, conversas ou contato social. Esses sintomas devem interferir significativamente na vida do indivíduo e persistem por no mínimo dois dias e no máximo quatro semanas. A persistência dos sintomas de RAE por mais de 30 dias revela o diagnóstico de TEPT (DSM-IV/1994).

2.1.1 A INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA NA REAÇÃO AGUDA AO ESTRESSE

A literatura é escassa em evidências sobre a eficácia das intervenções farmacológicas e psicoterapêuticas no estresse agudo (Fullerton, Ursano *et al.*, 2004). Em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado, Pitman e colaboradores administraram o betabloqueador propranolol a indivíduos que apresentavam frequência cardíaca elevada horas após um evento traumático. O tratamento não conseguiu diminuir a intensidade de sintomas do TEPT três meses mais tarde (Brunet, Orr *et al.*, 2008). Do mesmo modo, constatou-se que nem propranolol, nem o agente anticonvulsivante gabapentina poderiam reduzir os sintomas de TEPT quando administrado nas 48 horas após uma lesão corporal traumática (Stein, Kerridge *et al.*, 2007). No entanto, dados clínicos e pré-clínicos, que serão discutidos mais adiante, corroboram com a hipótese de que os glicocorticóides, por sua influência da resposta ao estresse e sobre a formação de memória, possam se tornar agentes farmacológicos eficazes na redução de sintomas da RAE e na prevenção de TEPT (Schelling, Roozendaal *et al.*, 2004; De Quervain, 2008).

Além do tratamento medicamentoso, recomenda-se atualmente a terapia cognitivo-comportamental focada no trauma para o tratamento inicial da RAE segundo estudos clínicos que comprovaram a efetividade e a segurança da TCC no tratamento inicial do indivíduo após a ocorrência do evento traumático (Ponniah

e Hollon, 2009). A TCC é uma modalidade de tratamento psicológico baseada na exposição às pistas relacionadas ao trauma e também na revisão e mudança das interpretações cognitivas errôneas associadas aos eventos vivenciados pelo paciente (Lang, Ford *et al.*, 2010).

2.2 ASPECTOS CLÍNICOS DO TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

Conforme a Associação Psiquiátrica Americana (APA), para o diagnóstico de TEPT é necessário que ocorra a exposição ao evento traumático (critério A), sintomas associados à revivência do trauma (critério B), evitação fóbica (critério C) e hiperexcitabilidade (critério D). Ainda, hiperativação ansiosa, sofrimento significativo e ausência de outras condições médicas gerais ou substâncias que expliquem os sintomas (vide quadro 3). O transtorno pode cursar com amnésia transitória parcial ou completa do episódio (DSM IV, 1994). Para o diagnóstico definitivo, a duração dos sintomas deve ser superior a 30 dias.

Quadro 3. Critérios do DSM IV-TR (2000) para o diagnóstico de Transtorno de Estresse Pós-Traumático.

A. Exposição a um evento traumático no qual os seguintes quesitos estiveram presentes:

- (1) a pessoa vivenciou, testemunhou ou foi confrontada com um ou mais eventos que envolveram morte ou grave ferimento, reais ou ameaçados, ou uma ameaça à integridade física, própria ou de outros
- (2) a resposta da pessoa envolveu intenso medo, impotência ou horror

B. O evento traumático é persistentemente revivido em uma (ou mais) das seguintes maneiras:

- (1) recordações aflitivas, recorrentes e intrusivas do evento, incluindo imagens, pensamentos ou percepções

Nota: Em crianças pequenas, podem ocorrer jogos repetitivos, com expressão de temas ou aspectos do trauma

- (2) sonhos aflitivos e recorrentes com o evento
- (3) agir ou sentir como se o evento traumático estivesse ocorrendo novamente (inclui um sentimento de revivência da experiência, ilusões, alucinações e episódios de *flashbacks* dissociativos, inclusive aqueles que ocorrem ao despertar ou quando intoxicado)
- (4) sofrimento psicológico intenso quando da exposição a indícios internos ou externos que simbolizam ou lembram algum aspecto do evento traumático
- (5) reatividade fisiológica na exposição a indícios internos ou externos que simbolizam ou lembram algum aspecto do evento traumático

C. Esquiva persistente de estímulos associados com o trauma e entorpecimento da responsividade geral (não presente antes do trauma), indicados por três (ou mais) dos seguintes quesitos:

- (1) esforços no sentido de evitar pensamentos, sentimentos ou conversas associadas com o trauma
- (2) esforços no sentido de evitar atividades, locais ou pessoas que ativem recordações do trauma
- (3) incapacidade de recordar algum aspecto importante do trauma
- (4) redução acentuada do interesse ou da participação em atividades significativas
- (5) sensação de distanciamento ou afastamento em relação a outras pessoas
- (6) faixa de afeto restrita (por ex., incapacidade de ter sentimentos de carinho)
- (7) sentimento de um futuro abreviado (por ex., não espera ter uma carreira profissional, casamento, filhos ou um período normal de vida)

D. Sintomas persistentes de excitabilidade aumentada (não presentes antes do trauma), indicados por dois (ou mais) dos seguintes quesitos:

- (1) dificuldade em conciliar ou manter o sono
- (2) irritabilidade ou surtos de raiva
- (3) dificuldade em concentrar-se
- (4) hipervigilância
- (5) resposta de sobressalto exagerada

E. A duração da perturbação (sintomas dos critérios B, C e D) é superior a 1 mês

F. A perturbação causa sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo

Especificar se:

Agudo: se a duração dos sintomas é inferior a 3 meses

Crônico: se a duração dos sintomas é de 3 meses ou mais

Especificar se:

Com início tardio: se o início dos sintomas ocorre pelo menos 6 meses após o estressor

A relação entre a reação aguda ao estresse após o combate militar e os desfechos clínicos em longo prazo foram investigados em veteranos da Guerra do Líbano. Soldados com reação ansiosa intensa e imobilidade no momento do combate apresentaram maior risco para TEPT (Baddoura, 1990). Também foram observados que os sintomas intrusivos (revivências traumáticas, pesadelos) apresentavam menor especificidade diagnóstica, em comparação com a combinação de sintomas intrusivos e evitativos. Além disso, a proeminência de sintomas intrusivos diminuiu num período de dois anos, enquanto os sintomas evitativos aumentam (Yehuda, Mcfarlane *et al.*, 1998).

Estudos retrospectivos demonstraram um potencial para cronicidade no TEPT e vários dados reforçam a possibilidade da fenomenologia do transtorno modificar-se com o tempo. Determinados indivíduos apresentam TEPT por longos períodos; segundo um seguimento de 19 anos com ex-combatentes de guerra, constatou-se que após quase duas décadas, 15% dos veteranos permaneciam com TEPT (Marshall, Turner *et al.*, 2006). Diversos autores relatam casos de indivíduos que apresentaram múltiplas exposições a eventos traumáticos, desenvolvendo vários episódios consecutivos de TEPT. Além disso, após diversas exposições ao combate, alguns soldados podem reativar os sintomas anteriores ou desenvolver um novo episódio de TEPT (Solomon, Mikulincer *et al.*, 1987; Solomon, Oppenheimer *et al.*, 1990).

Os sintomas de TEPT podem ser divididos em três esferas principais (quadro 4): entorpecimento emocional (*numbing*), hiperestimulação autonômica e de revivência do trauma (Figueira e Mendlowicz, 2003).

Quadro 4. Principais sintomas do TEPT, de acordo com o DSM IV-TR.
Adaptado de Figueira e Mendlowicz, 2003.

As Três Esferas Principais de Sintomas Apresentados no TEPT		
Entorpecimento Emocional	Hiperestimulação Autonômica	Revivência do Trauma
Redução dos interesses cotidianos Evitação dos locais associados ao trauma Isolamento social “Anestesia” Afetiva Desesperança	Irritabilidade Insônia Falta de Concentração Hipervigilância	Pesadelos Lembranças vívidas Imagens intrusivas do trauma Resposta de medo frente a pistas relacionadas ao trauma

2.2 A EPIDEMIOLOGIA DO TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

O TEPT afeta aproximadamente 10% da população feminina e 5% da masculina nos Estados Unidos da América, segundo dados do levantamento epidemiológico *National Comorbidity Survey* em 1995. Em uma amostra com 5877 indivíduos com idades entre 15 a 54, demonstrou-se uma incidência de 7,8% de TEPT ao longo da vida e os tipos de trauma mais associados à patologia como sendo a exposição ao combate e ao estupro, entre homens e mulheres, respectivamente (Kessler, Sonnega *et al.*, 1995). Ao ano, o TEPT apresenta incidência de 3.6%, com uma prevalência de 1.9% da população geral. Isto implica dizer que cerca de 5,2 milhões de pessoas naquele país são acometidas por este transtorno de ansiedade (Kessler, Berglund *et al.*, 2005). Além do mais, pacientes com TEPT apresentam com frequência, comorbidades com outros

quadros psiquiátricos, tais como: depressão maior, outros transtornos de ansiedade e dependências químicas (Kessler, Chiu *et al.*, 2005), além de pobre qualidade de vida (Zatzick, Marmar *et al.*, 1997).

2.3 IMPORTÂNCIA SOCIAL E PREJUÍZO FUNCIONAL NO TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

Indivíduos com TEPT consomem recursos médicos diretos, indiretos e previdenciários consideráveis. A numerosa população norte-americana com TEPT, portadora ou não de comorbidades como transtornos de humor, outros transtornos ansiosos e abuso de substâncias, em especial a dependência do álcool, oneram e sobrecarregam o sistema de saúde nos níveis primário e secundário (Mills, Teesson *et al.*, 2006). Com frequência, os pacientes com TEPT possuem outras patologias associadas e comparados aos pacientes com um único transtorno mental, indivíduos com transtornos psiquiátricos associados apresentam incapacitação significativamente maior no funcionamento social e ocupacional (Marshall, Olfson *et al.*, 2001).

Os sintomas do TEPT podem ser tão devastadores para o funcionamento familiar, social e laboral quanto outras patologias psiquiátricas severas como a esquizofrenia (Solomon e Davidson, 1997) além de aumentar as chances de tentativas e de suicídios, mesmo com o tratamento das outras condições psiquiátricas associadas (Nepon, Belik *et al.*, 2010).

Apesar da severidade do TEPT, a minoria dos pacientes recebe tratamento adequado; a abordagem precoce e agressiva do quadro poderia reduzir os custos sociais, médicos e previdenciários para o indivíduo e para a sociedade (Kessler, 2000).

3. ALTERAÇÕES DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL NO TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

Os sintomas crônicos do TEPT acompanham paralelamente as alterações neurobiológicas duradouras do transtorno TEPT e as alterações de eixo HPA são características predominantes associadas à fisiopatologia do TEPT cronicado. Indivíduos com a patologia exibem aumento dos níveis de CRH de maneira persistente (Baker, West *et al.*, 1999; Sautter, Bissette *et al.*, 2003), enquanto os níveis plasmáticos de cortisol são menores ou pelo menos não elevados, em comparação a pessoas sem TEPT (Heim, Ehlerth *et al.*, 2000; Oquendo, Echavarria *et al.*, 2003; Yehuda, Golier *et al.*, 2005). Indivíduos que sofreram acidentes automobilísticos e posteriormente desenvolveram TEPT apresentavam concentrações plasmáticas menores de cortisol no pós-trauma imediato (McFarlane, Atchison *et al.*, 1997) ou quantidades menores de cortisol 15h depois (Delahanty, Raimonde *et al.*, 2003). Diversos estudos adicionais avaliaram as oscilações dos níveis de cortisol e catecolaminas em pacientes portadores de TEPT, porém demonstrou-se aumento sustentado apenas para as monoaminas, em especial noradrenalina (Kosten, Mason *et al.*, 1987; Southwick, Krystal *et al.*, 1997). A presença de aumento persistente do tônus adrenérgico seria compatível com a esfera de sintomas clínicos do TEPT como a hiperativação ou hiperexcitação.

Os dados neurobiológicos na reação imediata ao estresse são importantes para a busca de novas estratégias terapêuticas em fase precoce, antes do desenvolvimento do TEPT propriamente dito. Ensaios pioneiros que averiguaram a correspondência entre TEPT e cortisol levaram à conclusão de que existe uma relação inversamente proporcional entre os fatores. Em pacientes acometidos, os níveis de cortisol urinário colhidos em 24 horas são menores se comparados aos indivíduos normais (Mason, Giller *et al.*, 1986). Dessa forma, uma nova visão conceitual do TEPT foi proposta: a doença representaria a incapacidade do indivíduo em ativar uma resposta fisiológica adaptativa ao trauma sofrido e reestabeler a homeostase (Yehuda e Ledoux, 2007). Embora seja comum chegarmos à conclusão de que os menores níveis de cortisol reflitam uma atividade menor do eixo HPA no TEPT, este não parece ser o caso.

Testes laboratoriais de provocação de resposta hormonal, como o teste de supressão à dexametasona, sugerem uma reação exacerbada ao estresse, como consequência da incapacidade do eixo HPA em deflagrar uma resposta fisiológica adequada (Elzinga, Schmahl *et al.*, 2003).

Um aumento da resposta ao teste de supressão do cortisol em resposta à dexametasona (DEX) foi observado na maioria dos estudos em indivíduos com TEPT (Rinne, De Kloet *et al.*, 2002; Newport, Heim *et al.*, 2004; Yehuda, Golier *et al.*, 2004); um diferencial se compararmos os resultados encontrados em pacientes com estresse agudo, crônico e depressão, classicamente associados com aumento dos níveis de CRH e cortisol (De Kloet, 2004; Paslakis, Krumm *et al.*, 2010). Presume-se que os resultados mais robustos nos testes que avaliam o potencial de inibição de cortisol são decorrentes de uma maior responsividade dos receptores de glicocorticóides nesses pacientes (Plotsky, Owens *et al.*, 1998; Strohle e Holsboer, 2003). Indivíduos com TEPT poderiam apresentar uma retroalimentação negativa do cortisol aumentada, mas a hipótese não foi confirmada em estudos clínicos farmacológicos que utilizaram CRH e espironolactona (Kellner, Baker *et al.*, 2002; Otte, Muhtz *et al.*, 2006), apenas em modelos animais de TEPT se constatou uma menor imunoreatividade dos receptores de glicocorticóides (GR) e de mineralocorticóides (MR) com maior expressão dos MRs na área CA1 de hipocampo, responsável pelo mecanismo de inibição lenta do hormônio (Gesing, Bilang-Bleuel *et al.*, 2001; Ladd, Huot *et al.*, 2004; Zhe, Fang *et al.*, 2008). Entretanto, após a administração de metirapona, um antagonista de GR, indivíduos com TEPT apresentaram valores mais elevados de ACTH e cortisol e não foram constatadas alterações na função mineralocorticóide, especificamente sobre o *feedback* negativo exercido pelos MRs sobre a atividade do eixo HPA (Otte, Muhtz *et al.*, 2006). Adicionalmente, a administração sistêmica de metirapona em pacientes com TEPT gera aumento de ACTH e cortisol (Yehuda, Levengood *et al.*, 1996; Golier, Schmeidler *et al.*, 2009).

Mais recentemente, tem sido feitas tentativas de vincular as alterações neurobiológicas identificadas nos TEPT, como o tônus simpático aumentado e as alterações de eixo HPA, às características específicas que compõem o transtorno, tais como mecanismos alterados de aprendizagem e sensibilização a extinção, ao estresse e à hiperexcitabilidade autonômica. Além disso, busca-se compreender se determinadas alterações neurobiológicas no TEPT

refletem fatores de vulnerabilidade ao invés de consequências da exposição ao trauma (Heim e Nemeroff, 2009).

4. TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO – A FARMACOTERAPIA ATUAL

Os pacientes contam com alguns recursos terapêuticos farmacológicos e não-farmacológicos durante a fase de estresse agudo, ou pós-trauma imediato e após o desenvolvimento do TEPT. Grande parte dos *guidelines* recomenda a associação do tratamento farmacológico ao psicoterápico, apesar de não haver suporte para a afirmação de que essa combinação seja mais efetiva que o tratamento isolado (Hetrick, Purcell *et al.*, 2010). Durante a fase aguda de estresse o manejo psicossocial é essencial. Abordagens baseadas no suporte, orientação e psicoeducação são recomendadas e a técnica de *debriefing*, ou exploração aberta das memórias traumáticas não é considerada como eficaz, na verdade é contraindicada devido ao risco de piora dos sintomas ansiosos em curto prazo de tempo (Rose, Bisson *et al.*, 2002). Os benzodiazepínicos de alta potência (clonazepam, alprazolam, lorazepam) não são considerados tratamentos de primeira linha no TEPT; podem reduzir a ansiedade e os níveis de cortisol circulantes de modo rápido, porém tal efeito não é sustentado. Deste modo, benzodiazepínicos são considerados ineficazes e potencialmente nocivos no TEPT e devem ser evitados (Berger, Mendlowicz *et al.*, 2009).

Alguns consensos de especialistas europeus e norte-americanos consideram fracas as evidências que indicam a farmacoterapia para o tratamento do TEPT, porém o número para tratar (ou seja, o número baixo de indivíduos que precisam ser submetidos ao fármaco para que seja observado o efeito terapêutico) e diversos ensaios clínicos não só demonstram a eficácia como também a segurança e a tolerabilidade dos ISRS no TEPT (Ravindran e Stein, 2010).

As diferenças apresentadas nas respostas aos tratamentos medicamentosos ainda é uma questão pouco compreendida e a troca por outra medicação apresenta pouca evidência como um recurso efetivo, tanto quanto a otimização para doses mais altas do medicamento (Baldwin, Anderson *et al.*, 2005). Alguns pacientes

refratários a tratamento podem se beneficiar com o uso de antipsicóticos de segunda geração como a risperidona e a olanzapina, ambos sendo antagonistas dopaminérgicos de receptores D2 (Ipser, Carey *et al.*, 2006; Stein, Ipser *et al.*, 2006).

Tratamentos de primeira linha incluem, portanto, os inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRS) e a terapia cognitivo-comportamental focada no evento traumático (Stein, Ipser *et al.*, 2009). Entre os diversos ISRSs, a sertralina é considerada padrão-ouro (ou primeira escolha), entretanto a paroxetina (essa duas com aprovação pelo FDA), a fluoxetina e o citalopram foram testados em diversos ensaios com resultados igualmente positivos (Davis, Frazier *et al.*, 2006; Panahi, Moghaddam *et al.*, 2011). Em caso de resposta parcial, ou manutenção de sintomas residuais, o aumento de doses pode ser útil. As taxas de resposta clínica ao tratamento do TEPT com ISRS são de aproximadamente 60% e menos de 30% dos pacientes atingem remissão total de sintomas (Berger, Mendlowicz *et al.*, 2009) sendo que no total, menos de 50% dos pacientes tem bons resultados com ISRS (Foa, Franklin *et al.*, 2002). Os efeitos benéficos dos ISRSs são obtidos a partir de quatro semanas de uso e para que tenham efeitos profiláticos (redução das chances de recorrência do transtorno) pode ser preciso mantê-los por longos períodos e em alguns casos o tratamento para o TEPT deve ser contínuo (Davidson, Pearlstein *et al.*, 2001).

Além dos tradicionais ISRSs, o prazosin, um antagonista adrenérgico alfa-1, surgiu como alternativa para o tratamento dos sintomas intrusivos, insônia e pesadelos característicos do TEPT, em combinação com o propranolol (Shad, Suris *et al.*, 2011) ou em monoterapia com boa tolerabilidade (Raskind, Thompson *et al.*, 2002; Dierks, Jordan *et al.*, 2007; Miller, 2008). Os dois fármacos somariam dois mecanismos de ação adrenérgicos, modulando a hiperfunção adrenérgica central e a maior liberação de noradrenalina no TEPT (Taylor, Freeman *et al.*, 2008). Entretanto, não foram encontradas evidências que suportem a utilização rotineira de prazosin ou de propranolol no tratamento do TEPT ou consensos que recomendem o uso rotineiro dessas medicações.

A d-cicloserina (DCS), originalmente um antituberculoso, surgiu como uma promessa entre os agentes farmacológicos no tratamento do TEPT por facilitar o processo de extinção em modelos animais e em humanos (Walker, Ressler *et al.*, 2002; Ledgerwood, Richardson *et al.*, 2005; Davis, Ressler *et al.*, 2006). A DCS apresenta atividade agonista parcial do n-metil-d-aspartato (NMDA), fundamental nos processos de memória e aprendizado associados à síntese proteica (Flood, Morley *et al.*, 1992). Adicionalmente, em

testes clínicos a DCS foi capaz de reduzir os sintomas ansiosos da fobia específica, avaliados através de testes de condutância da pele como parâmetro de ativação adrenérgica, além de um efeito positivo sobre a ansiedade social (Ressler, Rothbaum *et al.*, 2004; Hofmann, Meuret *et al.*, 2006). Em outra frente de trabalho, Davis e colaboradores obtiveram a facilitação da extinção da memória de medo durante um processo psicoterapêutico para fobias com o uso concomitante de DCS (Davis, Ressler *et al.*, 2006). Ambas as patologias, fobia específica e ansiedade social estão categorizadas pelo DSM-IV como transtornos de ansiedade, assim como o TEPT.

Em recente revisão Andrus, e colaboradores avaliaram o efeito potencial do topiramato como tratamento adjuntivo no TEPT, em situações de refratariedade, ou seja, em pacientes que não apresentaram resposta terapêutica aos tratamentos habituais. Houve discreta redução dos sintomas ansiosos, medidos através da pontuação dada por escalas clínicas que quantificam a gravidade da doença, no entanto os efeitos em longo prazo no TEPT são ainda desconhecidos (Andrus e Gilbert, 2010). Outros estudos preliminares também encontraram melhora clínica em pacientes com TEPT crônico após o uso de topiramato adjuvante ou em monoterapia (Lindley, Carlson *et al.*, 2007; Tucker, Trautman *et al.*, 2007). O topiramato bloqueia canais de sódio, efeito conhecido como "bloqueio de canal dependente do estado" (na verdade, os canais não são bloqueados, mas a frequência com que eles são reativados é que se apresenta diminuída) e aumenta a frequência com que o ácido gama-aminobutírico (GABA) ativa os receptores GABA A. Do ponto de vista farmacodinâmico o topiramato é um potencializador do neurotransmissor inibitório GABA e também não é considerado entre as opções medicamentosas padronizadas para os transtornos ansiosos por falta de evidências robustas de eficácia (Shank e Maryanoff, 2008).

Existem pelo menos 12 estudos sobre a utilidade da terapia cognitivo-comportamental (TCC) no TEPT e alguns sobre dessensibilização (redução da resposta de medo através da exposição ao estressor) e reprocessamento ocular (Cloitre, 2009). Pouco se sabe sobre o efeito da TCC em populações específicas, todavia em crianças e adolescentes vítimas de abuso e outros traumas é o tratamento de escolha (Silverman, Ortiz *et al.*, 2008). A TCC é considerada mais eficaz que o manejo de estresse e muito utilizado na prática clínica devido ao baixo custo operacional, segurança e baixa porcentagem de abandono de tratamento (Bisson, Ehlers *et al.*, 2007).

Infelizmente, alguns fármacos são inadequados para a prática clínica devido a sua toxicidade ou invasividade e não se justificam no tratamento rotineiro do TEPT. Agentes farmacológicos (moduladores da resposta ao estresse, drogas facilitadoras da consolidação da memória, fatores neurotróficos/neuroproteção) estão entre os tratamentos promissores no combate ao TEPT. Ainda, beta-bloqueadores podem ser importantes na modulação da hiperexcitabilidade do TEPT e os ISRS precisam ser mais bem investigados quanto ao seu papel na prevenção do TEPT, nos efeitos colaterais e terapêuticos em longo prazo (Stein, Cloitre *et al.*, 2009). Apesar dos vários estudos sobre a eficácia da farmacologia, são necessárias pesquisas adicionais que considerem a psicobiologia singular e características clínicas únicas no TEPT para o desenvolvimento de medicações mais específicas (Cooper, Carty *et al.*, 2005).

5. OBJETIVOS

Baseados nos dados expostos, o objetivo do presente trabalho é avaliar a possível contribuição dos glicocorticóides exógenos no tratamento dos pacientes com sintomas ansiosos provocados por condicionamento aversivo e formação de memórias traumáticas. Adicionalmente, esclarecer qual o momento ideal de intervenção farmacológica de acordo com as fases de formação de memória. Enfoque especial é dado ao Transtorno de Estresse Pós-Traumático.

O objetivo secundário é a proposição de um modelo viável de intervenção com glicocorticoides na prática clínica.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

Pesquisa bibliográfica sobre o tema nas principais bases de dados – Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *U. S. National Library of Medicine* (PubMed); textos obtidos na internet; ato contínuo, reflexão crítica sobre o material obtido e elaboração de síntese a respeito do tema (revisão teórica). Os seguintes termos foram utilizados na busca: *memory, fear, stress, anxiety, glucocorticoids, treatment, TEPT, anxiety, consolidation, reconsolidation e retrieval*.

Foram incluídos 110 artigos no período compreendido entre 1981 e 2011.

Foram analisados os princípios da medicina baseada em evidências para TEPT, consenso de especialistas e diretrizes de tratamento clínico para a patologia em questão (consensos europeus, brasileiro e norte-americano) encontrados até a data de 2010 e indexados, presentes no bando de dados PubMed.

7. RESULTADOS

7.1 A UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA DOS GLICOCORTICÓIDES NO TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

Conforme descrito anteriormente, a psicoterapia cognitiva e comportamental, em especial se baseadas na terapia de exposição, constituem o tratamento padrão para patologias associadas a memórias intrusivas (Choy, Fyer *et al.*, 2007; Norton e Price, 2007). Os pacientes com TEPT apresentam resposta clínica aos tratamentos de primeira linha, porém a remissão completa de sintomas é incomum e a cronicidade do transtorno é um desafio terapêutico (Ipser, Seedat *et al.*, 2006; Bisson e Andrew, 2007). Surge então a necessidade de se estudar tratamentos farmacológicos adicionais que possam reduzir um aspecto característico e causador de muitos sintomas de TEPT: as constantes reativações das memórias traumáticas e a intensidade da resposta de medo provocada pelas pistas associadas ao trauma (Zohar, Juven-Wetzler *et al.*, 2008).

O aumento de cortisol em áreas cerebrais essenciais para a reconsolidação e para a extinção de memórias declarativas pode prejudicar ou auxiliar o processo terapêutico, de acordo com o momento da administração dos glicocorticoides e da intensidade da resposta de medo durante uma sessão (De Kloet, Oitzl *et al.*, 1999; Andreano e Cahill, 2006; Coluccia, Wolf *et al.*, 2008). Com base nos dados obtidos sobre a modulação dos processos de memória por corticosteróides, diversos autores propuseram intervenções clínicas com esteróides nas doenças psiquiátricas associadas às memórias de medo, em especial as traumáticas (Newcomer, Craft *et al.*, 1994; De Quervain, Roozendaal *et al.*, 2000; Buchanan e Lovallo, 2001; Aerni, Traber *et al.*, 2004; Buss, Wolf *et al.*, 2004; Kuhlmann, Kirschbaum *et al.*, 2005; De Quervain, 2006).

As memórias traumáticas, após a reativação iniciam um período de labilidade molecular, e segundo a teoria da reconsolidação, a fase teria um papel adaptativo, com a incorporação de novas informações às memórias antigas (Alberini, 2005; Hupbach, Gomez *et al.*, 2007; Monfils, Cowansage *et al.*, 2009). Do ponto de vista molecular, a fase de reconsolidação

apresenta um caráter autolimitado, com duração prevista de até 6h após a reativação da memória, período também conhecido como “janela de reconsolidação” (Walker, Brakefield *et al.*, 2003; Duvarci e Nader, 2004). Portanto, a manipulação das memórias traumáticas através da ativação ou do bloqueio dos receptores glicocorticóides (GR e MR) poderia ser utilizada na prática clínica caso a intervenção farmacológica fosse realizada dentro da “janela terapêutica” da reconsolidação, fase na qual o traço primário de memória seria mais vulnerável a perturbações (Figura 1).

De acordo com o momento da administração do cortisol (em humanos), anterior ou posterior a reativação da memória, poderemos ter incremento ou prejuízo na capacidade de reconsolidação e tal efeito seria mediado pela ativação de receptores GR na porção basolateral da amígdala (Roosendaal, Barsegyan *et al.*, 2008; Wang, Zhao *et al.*, 2008). De fato, quando os níveis de glicocorticóides elevam-se durante o condicionamento, as chances de que o estressor cause a associação aversiva serão maiores. No entanto, a ocupação maior dos receptores GR em período anterior à reativação da memória reduz essa probabilidade por inibir a entrada e processamento de novas informações sensoriais (Mcgaugh e Roozendaal, 2002; Roozendaal, 2002). Os glicocorticóides, dessa forma, teriam um papel duplo na formação das memórias traumáticas e do TEPT.

Os hormônios glicocorticóides modulam diversas fases da memória em animais e humanos (Lupien, Gaudreau *et al.*, 1997; McEwen, Conrad *et al.*, 1997; Belanoff, Gross *et al.*, 2001; Sajadi, Samaei *et al.*, 2007). A administração aguda de glicocorticóides reforça a consolidação da memória espacial e da aprendizagem contextual em diversos paradigmas (De Quervain, Roozendaal *et al.*, 2000). Os glicocorticóides também prejudicam os processos de recuperação da memória em animais e humanos (De Quervain, Henke *et al.*, 2003) mas os mecanismos subjacentes pelos quais os efeitos são produzidos não são completamente esclarecidos. Com base nos efeitos dos glicocorticóides sobre a formação da memória e o conhecimento do TEPT como um transtorno associado ao condicionamento aversivo e à presença de memórias traumáticas, abre-se um campo de possibilidades de estudo sobre os fármacos moduladores da memória na prevenção e tratamento das patologias de memória.

Os tratamentos clínicos atuais, assim como a hipótese de que os corticóides possam ser úteis no TEPT, foram desenvolvidos a partir devido dos esforços das ciências básicas em compreender os mecanismos subjacentes relacionados ao desenvolvimento e

manutenção das respostas de medo. Os modelos animais de condicionamento aversivo serão citados em decorrência de seu papel fundamental no entendimento da neurobiologia do condicionamento de medo.

7.2 OS MODELOS ANIMAIS DE ANSIEDADE (TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO)

A validade de um modelo animal é normalmente avaliada usando-se três critérios: a similaridade fenomenológica (validade analógica), o correspondente teórico explicativo (validade teórica) e a capacidade de prever que um agente farmacológico com eficácia demonstrada em estudos com animais possa ter um efeito terapêutico em humanos (validade preditiva) (Willner, 1986). Nesse contexto os modelos são fundamentais para o estudo e compreensão dos mecanismos envolvidos no TEPT e posterior desenvolvimento de novos tratamentos. O modelo animal deve mimetizar as anormalidades patofisiológicas e comportamentais do TEPT, mas nenhum modelo animal é plenamente estabelecido e permanece o debate sobre qual é mais representativo para o estudo da patologia (Yamamoto, Morinobu *et al.*, 2009).

Liberzon e colaboradores, em 1997, propuseram o modelo de estresse único e prolongado como válido para o TEPT, pois reproduziria as alterações neuroendócrinas presentes em pacientes, como por exemplo, o maior *feedback* negativo sobre a liberação de cortisol (Kohda, Harada *et al.*, 2007). Os animais são treinados no nado forçado e submetidos à inalação de éter até a perda da consciência e utilizados em ensaios entre 7 a 14 dias após o treinamento (Liberzon, Krstov *et al.*, 1997). Outros estímulos não condicionados incluem a exposição a choques elétricos, predadores e pistas relacionadas a predadores.

O condicionamento de medo Pavloviano com pareamento entre estímulos inatos e neutros é a base para a maioria dos modelos animais de ansiedade, incluindo o TEPT. Uma caixa de condicionamento pode servir de contexto (estímulo condicionado) a ser pareado com choques elétricos (estímulo incondicionado). Quando exposto novamente ao contexto, o animal exibe reações condicionadas na ausência do choque. Uma das reações é a imobilidade (*freezing*), similar à imobilidade tônica peritraumática exibida por humanos.

Em roedores, o olfato é o sentido de maior relevância para a identificação de ameaças predatórias, o reconhecimento social e a

busca por alimentos. A proposta de modelo de Kroon e colaboradores baseia-se no pareamento entre choques elétricos (estímulo incondicionado) e uma pista olfatória, sendo o odor de café o estímulo condicionado de primeira ordem (estímulo condicionado 1) e o contexto o de segunda ordem (estímulo condicionado 2). Consideramos estímulo condicionado de primeira ordem o pareamento obtido com o odor e o de segunda ordem, com o contexto no qual é apresentado o odor. Diferentes drogas (midazolam, escopolamina e propranolol) foram aplicadas aos animais nos diferentes estágios do condicionamento de medo: aquisição, consolidação e expressão das respostas de medo. O efeito das drogas supracitadas sobre as fases do aprendizado sugerem que esse seja um modelo válido para o estudo do efeito de diversos tratamentos sobre o medo condicionado presente em transtornos ansiosos (Kroon e Carobrez, 2009).

Em outra proposta de modelo animal de TEPT, desenvolveu-se um treinamento de “estresse repetido e imprevisível” em analogia àquilo que combatentes de guerra experenciam no campo de batalha. O modelo baseia-se na geração de múltiplos, variados e imprevisíveis estressores aplicados individualmente e de modo sistemático, ou seja, repetitivo e contínuo. O estresse repetido geraria resposta neuroendócrina posterior de modo persistente, sugerindo uma semelhança com os encontrados no TEPT como a incapacidade de deflagrar uma resposta de medo adequada na reexposição ao estímulo e a perda da capacidade de retorno do funcionamento basal do eixo HPA (Ostrander, Ulrich-Lai *et al.*, 2006). Esse modelo produz uma evocação seletiva de memórias aversivas de modo exacerbado e dependente do contexto e esses efeitos comportamentais são acompanhadas de sensibilização das respostas neuroendócrinas ao estresse em concordância com outras características do TEPT (Mcguire, Herman *et al.*, 2010).

O condicionamento contextual de medo (dentro do modelo Pavloviano) feito de forma intensiva (choques elétricos intensos, por exemplo) também tem sido proposto como modelo animal de TEPT. Nesse, a metirapona foi utilizada para testar o efeito da corticosterona em facilitar a consolidação de memórias aversivas, essencial para o desenvolvimento de patologias de memória como o TEPT (Cordero, Kruyt *et al.*, 2002). Animais também podem ser submetidos a lembretes situacionais do choque ou trauma inicial em similaridade ao que ocorre em humanos com TEPT que sofrem inúmeras e repetidas exposições a pistas traumáticas (Pynoos, Ritzmann *et al.*, 1996).

7.3 OS ENSAIOS EM MODELOS ANIMAIS: INTERVENÇÕES COM GLICOCORTICÓIDES

A partir dos modelos animais sugeridos para o TEPT, experimentos pré-clínicos com glicocorticóides demonstraram várias nuances de efeito sobre os processos de memória. Como será visto, os desenhos experimentais diferem imensamente, mas compartilham vários mecanismos subjacentes comuns.

No trabalho pioneiro de Sandi e colaboradores demonstrou-se em animais que a administração de corticosterona imediatamente após o treino facilita a retenção da memória espacial (Sandi, Loscertales *et al.*, 1997). Contudo a introdução de um estressor após o treino desencadeia uma resposta adicional ao estresse anterior e um prejuízo da retenção da memória espacial (Diamond, Fleshner *et al.*, 1996). Diversos desdobramentos surgiram após a coleta da evidência do efeito modulatório dos glicocorticóides sobre a memória. Apesar de ilustrativo, o ensaio não pode ser analisado como exemplo de treinamento traumático.

Assim como em humanos, animais que reduzem a manifestação ansiosa diante de pistas traumáticas podem enfraquecer a manutenção do traço de memória. Com esse propósito, Cai e colaboradores obtiveram prejuízo da evocação subsequente à pista aversiva em camundongos com a administração de corticosterona (Cai, Blundell *et al.*, 2006). Além disso, a ação modulatória do receptor de glicocorticóides durante a etapa de consolidação da memória é dependente da intensidade do treinamento e prejudica a recuperação de memórias mais intensas de maneira seletiva (Sandi, Loscertales *et al.*, 1997; Cordero, Kruyt *et al.*, 2002), exatamente da maneira como se espera que ocorra no tratamento do TEPT.

Os antagonistas de receptores MR também são alvo de estudo. Em modelos animais avaliou-se o efeito da espironolactona e da dexametasona (agonista GR) sobre a extinção de medo contextual, sugerindo o eixo HPA como provável alvo para intervenção terapêutica em patologias de memória. Com as duas drogas testadas foram observadas facilitação da extinção da memória de medo contextual, tendo como controle positivo um grupo de animais com propranolol (Ninomiya, Martynhak *et al.*, 2010).

Quando os modelos animais utilizam o choque elétrico como estímulo incondicionado, os choques mais intensos produzem um

tempo de congelamento mais longo e nesse caso a administração de corticosterona reduz a evocação da memória associada ao treinamento mais intenso (1,4 mA) mas não do mais fraco (0,4mA). Assim sendo, a corticosterona, importante na resposta ao estresse em roedores, prejudica a evocação de memórias aversivas intensas quando administradas após a reativação do medo pelo contexto (Abrari, Rashidy-Pour *et al.*, 2008). No entanto, são necessárias doses maiores da corticosterona para o efeito, nesse caso atribuído à facilitação da extinção e não ao prejuízo da reconsolidação. No mesmo estudo o propranolol permitiu uma evocação da memória de medo de forma menos intensa, no entanto, essa observação foi atribuída, pelos autores, à interferência na fase de reconsolidação.

Em outro ensaio em modelo animal, a fase da reconsolidação é o alvo para o efeito do RU38486, um antagonista do receptor GR. A administração sistêmica, antes ou após a evocação, enfraquece a retenção de memória de maneira persistente e seletiva para a memória associada à esquiva inibitória sem interferir em outros aspectos do aprendizado, ou seja, em memórias não reativadas. A eficácia do tratamento depende da intensidade inicial do treinamento (quanto mais intenso, maior o efeito do antagonista GR no prejuízo da retenção) e do número de intervenções, no entanto, apenas duas sessões de teste (com administração de antagonista GR) foram suficientes para o efeito máximo (Taubenfeld, Riceberg *et al.*, 2009). Os autores propõem que a substância possa ser um tratamento promissor para as memórias intrusivas associadas ao TEPT. Em administração subcutânea, o RU38486 não afetou os níveis de congelamento em testes de evocação de medo contextual. Entretanto com a administração central (ventrículo lateral, amígdala e hipocampo) o efeito foi observado (Donley, Schulkin *et al.*, 2005). Esses dados corroboram com a idéia de que os receptores GRs em amígdala e hipocampo ventromedial são importantes para o estabelecimento de memórias de longo prazo para o medo contextual.

Acredita-se que o aprendizado contextual dependente das funções hipocampais também seja suscetível ao efeito da corticosterona. A metirapona administrada no hipocampo antes do treino atenuou a liberação de corticosterona durante o treinamento, porém esse efeito foi transitório e a corticosterona atinge valores equivalentes aos dos animais controle na sequência do treino (Burman, Hamilton *et al.*, 2010). Nesse caso apenas o condicionamento do medo contextual foi prejudicado, ou seja, a liberação de corticosterona durante uma sessão de treino é importante para a aprendizagem associativa.

Rica em receptores de glicocorticoides, a amígdala, tornou-se foco de estudo de muitos pesquisadores. Tronel e colaboradores observaram um prejuízo persistente da memória aversiva, após a evocação, com a inativação dos receptores GR (Tronel e Alberini, 2007). As manifestações comportamentais da memória aversiva não reemergiram mesmo com a apresentação intensiva de pistas associadas ao medo condicionado. Não poderíamos deixar de citar que a atividade noradrenérgica na amígdala basolateral tem papel importante na aquisição de memórias aversivas, sendo necessária para o fortalecimento do aprendizado facilitado pela corticosterona (Roozendaal, Hui *et al.*, 2006).

Como citado anteriormente, o mecanismo genômico de ação dos glicocorticoides é conhecido, mas os efeitos não-genômicos são pouco claros. Para avaliar essa questão, ratos foram treinados no labirinto aquático de Morris por seis dias consecutivos e após 24h da última sessão foram feitos testes de retenção da memória espacial. A injeção de anisomicina, um bloqueador de síntese proteica, não alterou a resposta a corticosterona, no entanto, o antagonista de MR e não de GR, bloqueou a resposta a corticosterona, de maneira dose dependente (Khaksari, Rashidy-Pour *et al.*, 2007). Estes resultados fornecem suporte para a idéia de que os glicocorticoides prejudiquem a recuperação da memória de medo também através de mecanismos não genômicos envolvendo os receptores MR centrais.

O fenômeno de extinção também sofre a modulação dependente de síntese de corticosteroides endógenos, pois animais submetidos a testes de reativação de memória de medo contextual tem o mecanismo de extinção bloqueados com a administração prévia de metirapona (Blundell, Blaiss *et al.*, 2011). Os autores propõem que uma liberação menor de glicocorticoides durante a reexposição dos pacientes ao ambiente traumático seria uma das características fisiopatológicas associadas a uma extinção deficiente das memórias traumáticas e consequente manutenção dos sintomas de TEPT. Ainda no estudo da extinção, a administração de metirapona antes da fase de treino provocou um prejuízo na retenção da extinção; e a injeção do agonista de receptores glicocorticoides dexametasona, antes ou imediatamente após a sessão de treino, facilitou este processo (Barrett e Gonzalez-Lima, 2004). Em outras palavras, o paciente com TEPT apresenta prejuízo de extinção (novo aprendizado) por redução da liberação de corticosteroides durante a reexposição às pistas relacionadas ao trauma. Vale ressaltar que durante o tratamento do TEPT, diversas

técnicas de reexposição repetida são utilizadas na tentativa de se provocar a extinção das memórias traumáticas.

7.4 A UTILIZAÇÃO DE GLICOCORTICÓIDES EM HUMANOS COM MEMÓRIAS TRAUMÁTICAS

Dada a relevância dos glicocorticóides na resposta ao estresse e nos processos de memória, aprendizado e pareamento de estímulos, várias hipóteses podem ser testadas em humanos. Alguns estudos clínicos levaram em consideração o papel dos hormônios do estresse no desenvolvimento dos transtornos psiquiátricos e se propuseram a testar algumas intervenções terapêuticas (Schelling, Roozendaal *et al.*, 2004). Tanto veteranos de guerra, quanto civis portadores de TEPT e de fobias foram submetidos aos testes farmacológicos com glicocorticóides, inibidores de glicocorticóides e outras drogas em diferentes momentos do aprendizado (De Quervain, 2008). Alguns experimentos foram realizados com voluntários saudáveis, mas em todos os pacientes, saudáveis ou com diagnóstico psiquiátrico, o condicionamento clássico de estímulos esteve presente, seja pelo trauma real sofrido ou através dos métodos empregados no ensaio. O objetivo dos ensaios é semelhante: redução dos sintomas ansiosos provocados condicionamento aversivo.

As memórias aversivas em humanos, assim como em animais, são produzidas por pareamento associativo e podem desencadear as chamadas fobias específicas. Um grupo de pacientes com fobia relacionada a aranhas sofreu intervenção com 10 mg de cortisol via oral em dias consecutivos, administrada 1 h antes da exposição ao objeto fóbico. Houve redução do medo induzido pelo objeto no grupo tratado com glicocorticoide em relação ao placebo (Soravia, Heinrichs *et al.*, 2006). A diminuição da sensação de medo, medida através de uma escala analógica visual, foi mantida 48 h após a exposição, com a possibilidade de o efeito ser resultado da facilitação da extinção ao invés de um prejuízo da reconsolidação segundo os autores, que não descartaram o provável efeito do novo aprendizado (extinção) durante a exposição ao estímulo fóbico.

Com a administração de corticosteróides, o aporte sanguíneo medido por tomografia por emissão de pósitron (PET) em

lobo temporal medial foi reduzido durante a evocação de memórias (Yehuda, Harvey *et al.*, 2009). De fato esse sítio neural é fundamental para o processo de evocação e possivelmente envolvido nos efeitos dos corticosteróides em reduzir a ansiedade em humanos com memórias traumáticas durante uma sessão de reativação do medo (De Quervain, Henke *et al.*, 2003). A redução do fluxo sanguíneo local representaria então, uma diminuição da atividade neuronal e diminuição do metabolismo celular.

Quando administrado antes da exposição às pistas associadas ao trauma, o cortisol poderia reduzir a excessiva evocação de memórias traumáticas no TEPT e na fobia, com segurança e efeitos terapêuticos prolongados. Além do mais, quando o indivíduo experimenta menores reações ansiosas durante uma exposição traumática, um novo aprendizado associativo pode ocorrer em decorrência da informação que o indivíduo recebe, de que não há mais perigo a ser temido, com claros benefícios ao paciente. Portanto, o corticosteróide associado a uma psicoterapia que foque a exposição às pistas do trauma está entre os tratamentos promissores para as patologias associadas às memórias traumáticas (Bentz, Michael *et al.*, 2010).

A redução dos sintomas de TEPT induzida por esteróides pode estar associada às alterações de função cerebral, quando são usados recursos de neuroimagem, como o PET e a ressonância magnética para a avaliação dos efeitos do tratamento. Imagens de ressonância magnética funcional encontraram redução na atividade do hipocampo e córtex pré-frontal, induzida por glicocorticóide exógeno, durante evocação de memória declarativa (Oei, Elzinga *et al.*, 2007). Infelizmente os estudos com neuroimagem funcional no TEPT são escassos e não é possível generalizar os resultados obtidos.

Glicocorticóides exógenos prejudicam a performance da memória declarativa em humanos (Keenan, Jacobson *et al.*, 1996; Kirschbaum, Wolf *et al.*, 1996; Newcomer, Selke *et al.*, 1999). Com base nessa informação indivíduos saudáveis foram testados com a administração de cortisol (25mg) 1 h antes do teste de retenção, da apresentação de palavras ou imediatamente após a apresentação de palavras. A evocação espontânea das palavras aprendidas há 24 h foi prejudicada pelo cortisol (De Quervain, Roozendaal *et al.*, 2000).

Ao contrário de outras medicações usadas experimentalmente, a segurança dos glicocorticóides e seus efeitos colaterais são bem conhecidos. Doses diárias de 10mg de cortisol durante 30 dias não causam efeitos colaterais ou supressão da

suprarrenal (Cleare, Heap *et al.*, 1999). Os dois grupos, placebo e tratamento, foram avaliados após 2 semanas e os resultados obtidos com cortisol sobre a memória declarativa permaneciam se comparados ao grupo placebo.

Em um estudo piloto, um pequeno número de pacientes TEPT foi submetido a doses baixas de cortisol (10mg por dia) por 30 dias. Mesmo sem terapia de exposição e na presença dos sintomas espontâneos do TEPT, como revivências e pesadelos, houve redução dos escores obtidos em escalas que quantificam os sintomas cardinais do transtorno (Aerni, Traber *et al.*, 2004).

Além dos acontecimentos traumáticos clássicos, a exposição ao risco de vida em unidade de terapia intensiva é um fator de estresse que pode cursar com taxas de desenvolvimento de TEPT comparáveis aos acidentes e violência urbana (Kapfhammer, Rothenhausler *et al.*, 2004). Interessante citar que em unidades de terapia intensiva (UTIs), a administração de medicamentos por diversos motivos pode modificar a incidência de TEPT, em especial o uso de noradrenalina (Schelling, Richter *et al.*, 2003). Em um ensaio com 64 pacientes submetidos a cirurgias cardíacas, aqueles que receberam doses de estresse de hidrocortisona (doses de ataque para o combate inicial da doença clínica) estiveram menos propensos a desenvolver memórias traumáticas no seguimento de seis meses (Weis, Kilger *et al.*, 2006). Quando comparados aos indivíduos com uma única memória traumática, pacientes em UTIs vítimas de insuficiência respiratória com múltiplas memórias aversivas apresentam níveis séricos basais menores de cortisol, sem diferenças no teste de estimulação de corticotropina (Hauer, Weis *et al.*, 2009).

Outros autores sustentam a hipótese de que quando doses de hidrocortisona são administradas na unidade de terapia intensiva o risco de TEPT reduz-se consideravelmente. Em mais uma avaliação em ambiente de UTI, sete entre onze pacientes do grupo placebo desenvolveram TEPT no seguimento de 31 meses enquanto apenas um entre nove do grupo tratado com hidrocortisona apresentou o mesmo desfecho (Schelling, Briegel *et al.*, 2001). As doses utilizadas para tanto são similares àquelas observadas durante o ápice da liberação de glicocorticóides na resposta ao estresse. Discute-se a hipótese de que pacientes predispostos ao TEPT não reajam adequadamente ao estresse no aspecto neuroendócrino e a complementação de cortisol durante o estresse possa minimizar a evolução para o transtorno. Outro grupo de pacientes em UTI submeteu-se a administração do glicocorticóide hidrocortisona, reduzindo-se a prevalência de

memórias traumáticas, através de modulação da resposta ao estresse e facilitação da extinção de memórias aversivas (Schelling, Roozendaal *et al.*, 2006).

Em ensaio com 20 voluntários, imagens foram apresentadas a indivíduos saudáveis, metade delas associadas a estímulo doloroso (calor). O grupo que recebeu 20mg de cortisol 1h antes do teste de retenção demonstrou menor intensidade da reação de medo e da evocação da memória aversiva provocada pela reapresentação da imagem sem o estímulo pareado 24h após o treinamento (Schwegler, Ettlin *et al.*, 2010). Não ocorreu alteração do limiar doloroso, portanto sem esse possível viés, os resultados foram novamente atribuídos ao efeito do cortisol em prejudicar a memória declarativa.

Em outra patologia denominada fobia social, a administração de 25mg de hidrocortisona por via oral antes de uma avaliação social (correspondente à exposição traumática) reduziu significativamente o medo relatado durante a fase de antecipação e exposição ao estressor. Além disso, a liberação de cortisol endógeno durante a exposição no grupo placebo se relacionou negativamente com a avaliação de medo, sugerindo que a liberação endógena atenua os sintomas fóbicos dos pacientes. No seguimento do estudo, a hidrocortisona foi administrada a pacientes portadores de fobia específica de aranhas e novamente houve redução das reações de medo induzidas pela exposição ao estímulo condicionado. Foram necessárias doses orais de 10mg de cortisol, diariamente por 3 dias consecutivos, 1h antes da exposição à fotografia de aranhas para a redução da expressão de medo ao estímulo fóbico (Soravia, Heinrichs *et al.*, 2006). Os efeitos terapêuticos foram mantidos durante a reapresentação do estímulo 48h após a última administração de cortisol, sugerindo que o glicocorticóide também pode ter facilitado o processo de extinção. Na tentativa de replicação do estudo com indivíduos saudáveis, a exposição social precedida da administração de glicocorticóides não reduziu o medo subjetivo relatado durante situações sociais (Soravia, De Quervain *et al.*, 2009). O efeito benéfico da hidrocortisona então dependeria da presença de memórias aversivas no contexto social, ausente em indivíduos sem fobia social. O mais instigante nesse caso é que há seletividade na redução da ansiedade apenas para a evocação de memórias consideradas aversivas ou traumáticas.

Assim como em modelos animais, ensaios clínicos com DCS também trouxeram uma nova esperança no tratamento de sintomas ansiosos relacionados ao medo condicionado. Pacientes que

receberam DCS antes ou imediatamente após a exposição apresentaram extinção generalizada (não dependente do contexto) e duradoura com maior intensidade que o grupo controle (Davis, Ressler *et al.*, 2006). Além disso, a DCS facilitaria a extinção do medo durante a terapia de exposição em humanos portadores de diferentes transtornos de ansiedade (Norberg, Krystal *et al.*, 2008). Os ganhos em geral são mantidos no seguimento dos pacientes, embora alguma diminuição da eficácia tenha sido observada.

Para que o cortisol seja liberado e apresente seus efeitos sobre os processos de formação de memória, é necessário que ocorra ativação adrenérgica na fase de aquisição da memória. Nem todas as memórias são moduladas pelos hormônios do estresse; memórias com um componente maior de excitação ou emocionalidade são preferencialmente moduladas e consolidadas (Roozendaal, Castello *et al.*, 2008). O antagonista beta-adrenérgico propranolol prejudica a evocação, recuperação e reconsolidação de memórias com grande carga emocional (Mueller e Cahill, 2010); entretanto alguns autores consideram que o propranolol provoque dissociação entre a memória e a emoção com consequências éticas questionáveis (Donovan, 2010).

A utilidade do betabloqueador no pós-trauma tem sido revista e são escassas as evidências como aquelas produzidas por Pitman e colaboradores (2002), sobre a redução de evolução para TEPT com a administração de propranolol no pós-trauma imediato ou durante a revivência traumática com o uso das recordações do paciente (Pitman, Sanders *et al.*, 2002; Pitman, Brunet *et al.*, 2006; Brunet, Orr *et al.*, 2008). De acordo com um grupo de pesquisa em TEPT de Nova Iorque, a administração de propranolol não traria benefícios em relação à redução das taxas de TEPT ou de sintomas associados ao trauma (McGhee, Maani *et al.*, 2009). O estudo em questão foi realizado com militares combatentes na guerra do Iraque e vítimas de queimaduras de pele. Quando o propranolol é comparado ao cortisol em estudo duplo cego, controlado, sua eficácia é questionada novamente. Indivíduos que receberam doses únicas de cortisol (25mg) reduziram a intensidade da evocação da memória de maneira mais persistente e duradoura se comparados ao grupo submetido ao propranolol (Tollenaar, Elzinga *et al.*, 2009). Outro ensaio recente em modelo animal refutou a hipótese de haver um efeito protetor do propranolol contra o TEPT (Cohen, Kaplan *et al.*, 2011). Então, na medida em que outros recursos como o propranolol perdem espaço no rol de intervenções possíveis no TEPT, os glicocorticóides emergem como candidatos a drogas eficazes no tratamento do transtorno.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TEPT está entre as patologias médicas mais incapacitantes e de tratamento mais desafiadoras, assim como outras patologias como o câncer e as doenças cardiovasculares, dadas as elevadas taxas de afastamento e de prejuízo funcional (Solomon e Davidson, 1997). Apresenta curso crônico de sintomas e apesar dos tratamentos atuais, tanto a terapia cognitivo-comportamental quanto ISRSs, a resposta clínica é parcial em boa parte dos pacientes (Zohar, Juven-Wetzler *et al.*, 2008; Shalev, 2009). Tratamentos baseados na extinção de memórias traumáticas são amplamente utilizados no TEPT, entretanto ocorre com frequência a recuperação espontânea da memória traumática original. A extinção como tratamento, está associada ao contexto em que ela é provocada e dessa forma não é generalizada. Este trabalho avaliou a literatura sobre o TEPT e seu tratamento tentando propor uma maneira de preencher a lacuna existente entre o tratamento farmacológico atual focado no simples manejo de sintomas e na extinção e os achados científicos atuais sobre estresse e memória. O assunto ganha ainda mais relevância ao entendermos que o paciente com TEPT apresenta maior dificuldade de extinção de memórias, mesmo com a administração de facilitadores farmacológicos deste processo (Wessa e Flor, 2007).

A partir da compreensão dos processos de formação de memória e da influência do estresse sobre as memórias de medo, o TEPT passou a ser considerado um transtorno precipitado pelo condicionamento de estímulos e dessa forma uma patologia primária de memória (Heim e Nemeroff, 2009). Nos anos 90 foram descritas várias alterações psicobiológicas encontradas no TEPT, algumas comuns a outros transtornos como a depressão, outras singulares como a redução do cortisol sérico em pacientes afetados. Vários pontos e achados da neurobiologia do TEPT são questionáveis e passíveis de contestação, mas a existência da patologia e de seus principais sintomas é inquestionável. No presente trabalho revisamos as mudanças no funcionamento do eixo HPA no TEPT. Ainda é pouco claro se algumas alterações são predisponentes ou consequência do trauma, o melhor exemplo disso seria a incapacidade do indivíduo com TEPT deflagrar uma resposta adequada ao estresse e encerrar o processo retornando ao funcionamento prévio (Yehuda e Ledoux, 2007).

Encontramos evidências da influência dos hormônios do estresse sobre o processo de formação de memória, ainda que os próprios mecanismos moleculares da formação de memória sejam pouco claros. Os glicocorticóides possuem papel fundamental na resposta ao estresse e atuam através da ativação dos receptores GR e MR, com distintas localizações e funções no sistema nervoso central (Buckingham, 2006). O entendimento das funções de ambos pode conduzir o tratamento atual do TEPT a um novo estágio: o do tratamento das memórias traumáticas muito além do manejo dos sintomas ansiosos provocados pela reativação da memória e mais focados na interferência da memória traumática primária.

A ativação dos receptores glicocorticóides no decorrer do evento traumático facilita a consolidação de memórias e protege o sistema neuronal da entrada de novas informações que possam prejudicar o processamento das informações relacionadas ao trauma (Joels, Karst *et al.*, 2008). Após o pareamento de estímulos aversivos aos neutros, a memória passa a ser reativada e o trauma revivido. Os pacientes com TEPT apresentam reativações espontâneas das memórias aversivas, constantes reconsolidações com fortalecimento do aprendizado além de comportamento de evitação frente às pistas traumáticas (Marshall, Turner *et al.*, 2006). Nesse caso, o comportamento evitativo (ou esquiva) poderia impedir que o indivíduo realizasse um novo aprendizado que se sobreponha ao traço de memória anterior. Além disso, as reativações constantes iniciam o processo de reconsolidação da memória, podendo fortalecê-la, abrindo, porém a possibilidade de intervenção farmacológica e bloqueio do processo de reconsolidação (Nader e Einarsson, 2010).

Ao longo da última década, informações acerca das condições em que a reconsolidação pode ocorrer se acumularam rapidamente. No entanto, a maior parte dos dados faz referência aos modelos animais nos quais o processo de reconsolidação foi bloqueado farmacologicamente, na tentativa de provar a validade do conceito de reconsolidação (Schiller e Phelps, 2011). O estudo da reconsolidação em animais permite o uso de técnicas invasivas, como a infusão de bloqueadores de síntese proteica no hipocampo ou uso de fármacos extremamente tóxicos, mas inviabiliza a avaliação mais aprofundada do processo em humanos. As condições necessárias para a reconsolidação de memórias em humanos seriam a exposição curta ao contexto ou pista traumática, a presença de memórias ligadas à alta carga emocional e a provocação de resposta de medo intenso frente ao estímulo traumático pareado (Inda, Muravieva *et al.*, 2011). Dessa forma,

poderíamos dizer que a reconsolidação constitui um processo universal, presente em todas as situações de reativação de memórias.

A evolução do TEPT sem tratamento é a piora clínica, cronificação e incapacidade funcional. No entanto, segundo dados de literatura, quando ocorre ocupação dos receptores MR e GR antes da reativação da memória (espontânea ou através de pistas) a resposta em termos de sintomas ansiosos é reduzida e o fortalecimento das memórias traumáticas é prejudicado. Então com o uso de esteróides teríamos como “reverter” o transtorno que o próprio glicocorticóide auxiliou a desenvolver no momento e durante as reativações subsequentes do trauma (De Kloet, Oitzl *et al.*, 1999).

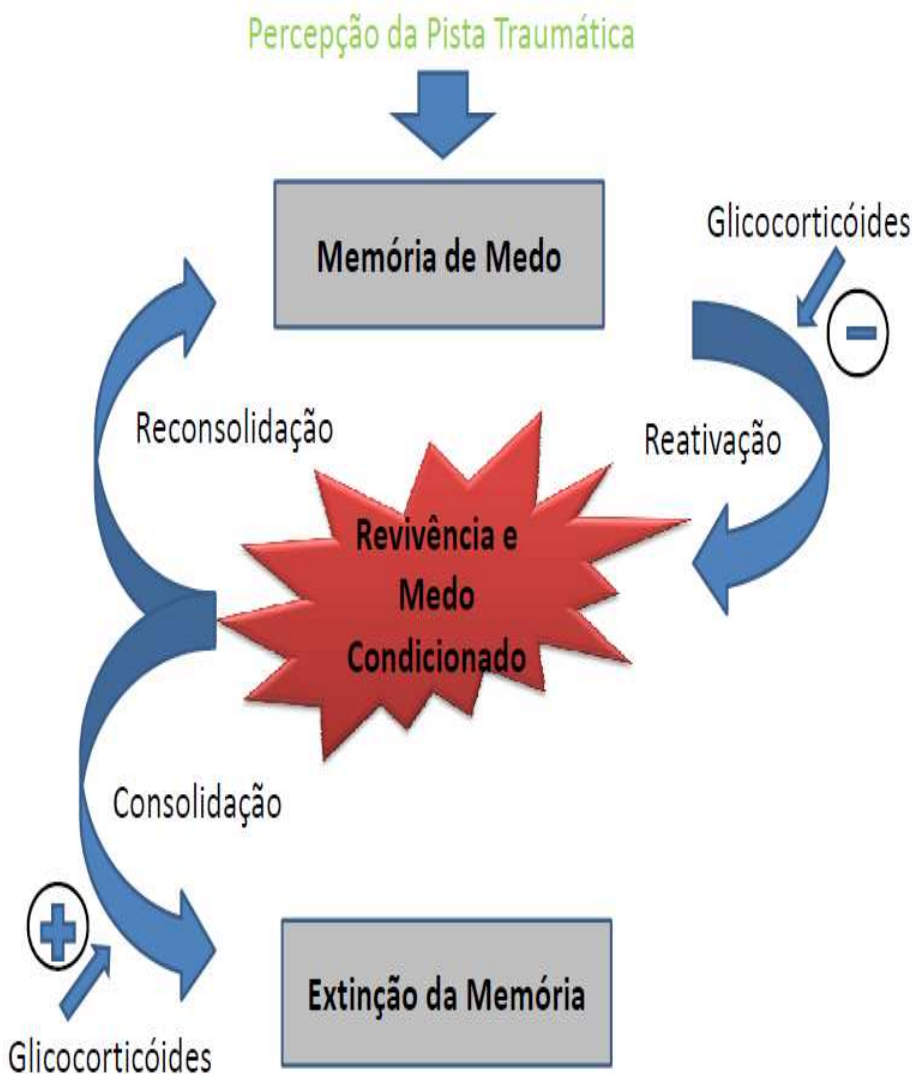
Apesar do conhecimento do poder dos esteróides, os trabalhos clínicos são escassos, com poucas tentativas de reprodução e uma enorme dificuldade em agrupar os resultados pelos motivos que vamos citar. Os ensaios de forma geral são conduzidos a partir da escolha de alguns fatores ou pontos cardinais. Em primeiro, variam na escolha de esteróides, com afinidades distintas aos receptores: hidrocortisona (metabolizada a cortisol) ou dexametasona e corticosterona em modelos animais. Aparecem ainda grupos controle com propranolol e no caso de estudos de eficácia com indivíduos doentes o placebo é éticamente proibido. Em segundo, o momento de administração do fármaco é distinto: antes ou depois das fases de aquisição, consolidação, evocação ou reconsolidação da memória traumática. Além desses fatores, a patologia alvo dos estudos é diversa: ansiedade social, fobias específicas, TEPT agudo ou o TEPT crônico. Cabe lembrar que encontramos resultados benéficos do tratamento com esteróides nos três transtornos (TEPT, fobia específica e a fobia social) pelo fato desses pertencerem à família das categorias psiquiátricas associadas ao condicionamento aversivo. Resultados foram obtidos com a busca de trabalhos que avaliaram o prejuízo de desempenho da memória declarativa em indivíduos saudáveis sobre os efeitos de glicocorticóides. Entre tantas variáveis na condução dos ensaios, temos ainda a utilização ou não de técnicas cognitivo-comportamentais e a reativação espontânea ou provocada da memória traumática.

Não podemos supor que a intervenção com glicocorticóides nos transtornos ansiosos seja um problema diante das possibilidades diferentes de abordagem. Pelo contrário, temos em mãos um leque variado de recursos apropriados para cada patologia, fase da doença (aguda ou crônica) e processo de memória que se deseja facilitar ou prejudicar.

O propranolol, considerado como terapêutica eficaz na prevenção do TEPT e na dissociação entre memórias aversivas e respostas emocionais em alguns estudos não demonstrou efeitos positivos em humanos no pós-trauma e em modelos animais (Cohen, Kaplan *et al.*, 2011). Ao menos não houve efeito duradouro do propranolol quando comparado ao glicocorticoide nos pacientes que se submeteram a avaliações sobre a redução da reação de medo após recuperação da memória pareada de modo aversivo como no TEPT e fobias (Tollenaar, Elzinga *et al.*, 2009).

Além do propranolol, outras alternativas como o topiramato e os benzodiazepínicos foram revistos e questionados no tratamento dos sintomas ansiosos, mas as evidências positivas sobre a utilidade dos glicocorticóides crescem. Diversas especialidades médicas (reumatologia, dermatologia e pneumologia) prescrevem rotineiramente essas medicações há décadas, entretanto na psiquiatria o potencial terapêutico é pouco explorado. Os hormônios esteróides são recomendados em diversas patologias inflamatórias e autoimunes, nos transplantes de tecidos, sendo efetivos, seguros e bem tolerados em uso tópico e sistêmico continuado. Doses pequenas de glicocorticóides em poucas administrações foram suficientes para a obtenção de efeitos terapêuticos no TEPT, na ansiedade social e nas fobias simples. Em consideração às baixas dosagens de corticoide utilizado nos ensaios clínicos e ao curto período de uso, entendemos que o tratamento possa ser seguro e apresentar poucos efeitos colaterais vasculares, metabólicos e eletrolíticos associados aos esteróides. Além disso, tal segurança e tolerabilidade melhoram a adesão e aceitação do paciente ao tratamento e as taxas de abandono nessa situação costumam ser menores (Alves, Robazzi *et al.*, 2008).

A terapia cognitivo-comportamental é um dos tratamentos estabelecidos para TEPT, ainda que com o foco terapêutico voltado para os processos de extinção de memórias e habituação do paciente aos sintomas ansiosos. Os glicocorticóides administrados durante sessões de TCC poderiam facilitar os processos de extinção ou redução dos sintomas ansiosos do TEPT. Em outras patologias como a depressão, o tratamento conjunto, farmacológico e TCC, seria mais promissor do que a utilização individual de cada recurso. Pacientes podem sofrer reativação intencional da memória traumática, submeter-se a glicocorticóides antes ou após reativação e seguir com o processo de extinção. Mais precisamente, o processo no qual a exposição traumática inicia depende do tempo de exposição e da intensidade da mesma. Entendemos que a associação dos recursos farmacológicos e de TCC apresente uma



Esquema 4. O papel dos glicocorticóides na redução da memória primária de medo. Os esteróides reduzem a manifestação da revivência e medo condicionado com enfraquecimento da memória traumática e a quebra do círculo vicioso do transtorno. Ao mesmo tempo pode facilitar a extinção da memória. Adaptado de de Quervain, Schelling, Aerni e Roozendaal, 2004.

melhora sintomática mais rápida e persistente que os tratamentos isolados. Portanto, a atuação dos glicocorticóides e TCC seria verdadeiramente sinérgica e não somente somatória.

Desse modo, o tratamento com glicocorticóides, associado às técnicas cognitivo-comportamentais são abordagens promissoras no tratamento das memórias aversivas. Ainda que em monoterapia, os esteróides reduzem a intensidade das reações de medo nos pacientes que sofrem reativações espontâneas das memórias traumáticas (Esquema 4). No entanto, estudos adicionais são necessários para avaliar o potencial da combinação da terapia cognitivo-comportamental e glicocorticóides no tratamento do TEPT e das fobias e da intervenção farmacológica com esteróides sem a TCC.

Segundo de Quervain (2008), a reativação das memórias traumáticas gera um ciclo vicioso de labilidade de memória, evitação dos estímulos associados com a resposta de ansiedade, reconsolidação e agravamento do TEPT. Ainda, o mesmo autor sugere que os glicocorticóides apresentam eficácia terapêutica no tratamento e prevenção de TEPT.

Diversos estímulos neutros podem ser pareados no desenvolvimento do TEPT e cada paciente apresenta um comportamento evitativo direcionado às suas pistas do trauma. Entretanto a resposta ansiosa apresentada é similar, mesmo em grupos diferentes de pacientes, sejam eles vítimas de violência, conflitos armados, acidentes automobilísticos ou catástrofes naturais. Com base na observação de que a apresentação de estímulos diferentes ligados ao trauma produzem sintomas semelhantes, poderíamos inferir que os epifenômenos neurais seriam consequência da atividade de vias comuns no sistema nervoso central. Portanto, os glicocorticóides, por sua ação moduladora do aprendizado associativo (via receptores GR e MR) seriam úteis em diferentes tipos de traumas, com base na hipótese de que amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal sejam sítios centrais envolvidos na resposta de medo, independente da pista traumática apresentada (Diergaarde, Schoffemeer *et al.*, 2008; Roozendaal, Barsegyan *et al.*, 2008; Taubenfeld, Riceberg *et al.*, 2009).

Assim sendo, poderíamos identificar as pistas causadoras de reativação da memória traumática em cada indivíduo segundo critérios que estabeleçam quais seriam responsáveis pelo comportamento evitativo mais intenso ou pela incapacidade funcional global maior. Após tal identificação e em um segundo momento, o paciente com TEPT receberia doses de ataque de

glicocorticóide (10mg de cortisol) antes da sessão de exposição à pista traumática, em tempo prévio estabelecido pelas características farmacocinéticas do esteróide e suficiente para elevar as concentrações séricas do hormônio, preferencialmente no período da manhã em concordância ao padrão fisiológico de liberação endógena do hormônio.

O paciente, já orientado sobre as reações ansiosas deflagradas pela exposição, seria submetido à reativação da memória traumática através de pistas, de forma intensa o bastante para iniciar o processo de reconsolidação e breve o suficiente para evitar o início da extinção, pois conforme dados obtidos em ensaios clínicos, caso a pista aversiva seja retirada antes do início do decréscimo ou do desaparecimento dos sintomas ansiosos, a reconsolidação seria o processo predominante e não haveria extinção de modo efetivo (Schiller, Monfils *et al.*, 2010). O monitoramento da intensidade da resposta pode ser feita através de escalas analógicas de ansiedade ou da mensuração objetiva da ativação simpática por aparelhos medidores da condutância da pele. Não estamos propondo o tratamento baseado nas reativações espontâneas de medo, pois o uso de glicocorticóide nessa condição necessitaria de administrações diárias e contínuas de corticóides e também por não termos o controle da intensidade da exposição e do modo como o paciente reagiria frente a uma revivência traumática fora do ambiente de consultório.

Vale ressaltar que o tratamento focado no processo de reconsolidação causaria interferência nos processos moleculares responsáveis pela estabilização e manutenção da memória traumática original e a redução dos sintomas principais do TEPT. Como discutido anteriormente, as técnicas baseadas na extinção produzem um novo aprendizado que se sobrepõe a memória aversiva primária, sem no entanto apagá-las e podem ser ineficazes no manejo do paciente caso ocorra recuperação espontânea do traço traumático inicial ainda presente.

Deste modo, reconhecemos a necessidade de estudos adicionais com esteróides no tratamento das patologias de memória, em especial das traumáticas e da aceitação do glicocorticóide como opção válida para o manejo do TEPT. Os tratamentos atuais poderiam ser mais eficazes, rápidos e menos dispendiosos se superassem as fronteiras da extinção e das finalidades meramente ansiolíticas atuais, ou ainda se reconsiderarmos a importância da manipulação da memória traumática original.

8.1 A PROPOSTA DE INTERVENÇÃO COM GLICOCORTICÓIDES NO TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

No presente trabalho não demos enfoque especial ao alto custo das medicações indicadas para o tratamento do TEPT, entretanto esse fator está ligado, segundo nossa experiência clínica, ao abandono precoce do tratamento ou ao adiamento de seu início. O custo do glicocorticóides orais, em comparação ao escitalopram, como exemplo, é extraordinariamente menor (Tabela 1) e o número de administrações para a redução da expressão de medo pelo paciente fóbito ou com TEPT também. Poucas administrações, em torno de 3 a 6 em dias consecutivos de cortisol, seriam suficientes para um efeito positivo no TEPT (Soravia, Heinrichs *et al.*, 2006), ao passo que os inibidores de recaptura de serotonina são utilizados diariamente, por 12 meses ou mais, sendo que em determinadas situações, em especial no TEPT crônico, o uso deve ser contínuo (Forbes, Creamer *et al.*, 2010; Hetrick, Purcell *et al.*, 2010).

O TEPT é uma patologia frequente e subdiagnosticada, com elevada taxa de morbidade e incapacitação, geradora de gastos públicos médicos diretos e indiretos elevados, ou seja, de grande impacto para toda a sociedade (Kessler, 2000). No momento, deveremos avaliar os interesses econômicos envolvidos no tratamento em larga escala do TEPT. Levando-se em consideração o custo baixo da medicação em estudo (glicocorticóides) e a falta de interesse da indústria farmacêutica em realizar estudos de eficácia com medicamentos de baixo custo, podemos inferir que a pesquisa acadêmica é a forma adequada, senão a única, de se avaliar o efeito de medicações ditas “maduras” (consagradas pelo uso), como os esteróides, e de reposicioná-las em novos nichos de mercado ou de sugerir novas indicações clínicas para o fármaco.

Princípio Ativo *	Dose Terapêutica	Dose Usual**	Custo de Tratamento
Paroxetina	20-60mg	40mg	R\$ 3053,52
Sertralina	50-200mg	100mg	R\$ 2529,51
Fluoxetina	20-80mg	40mg	R\$ 5628,96
Citalopram	20-60mg	40mg	R\$ 3204,32
Escitalopram	10-30mg	20mg	R\$ 6077,5
Venlafaxina	75-225mg	150mg	R\$ 5830,45
Mirtazapina	15-60mg	30mg	R\$ 4273,56
Fluvoxamina	100-300mg	200mg	R\$ 5349,6
Hidrocortisona	5-15mg	10mg	R\$ 1,1

Tabela 1. Preço médio das medicações usadas para o tratamento do TEPT. Na última linha o custo de 18 administrações de hidrocortisona (via oral). *Medicamentos de referência. Tempo médio de tratamento: 18 meses. Fonte: consultaremedios.com.br (maio de 2011). **Diretrizes clínicas *American Psychiatry Association* (2006).

O modelo proposto de intervenção requer a seleção adequada de pacientes, com o respeito aos critérios diagnósticos listados no DSM IV-TR. Para a expressão da resposta de medo, deveremos identificar, em cada indivíduo, as pistas relacionadas ao trauma capazes de deflagrar a reativação da memória traumática original. Seriam aceitos mais de um estímulo para a exposição do paciente, desde que hierarquizados conforme o potencial de causar sintomas ansiosos (hiperativação simpática). Após 1h da administração oral de cortisol, os estímulos pareados com o trauma são apresentados de modo intenso (proximidade física do paciente) e breve em sua duração de tempo, conforme preconizado para a abertura da “janela de reconsolidação” (Walker, Brakefield *et al.*, 2003; Duvarci e Nader, 2004). Durante a fase de reconsolidação, e com a administração prévia de esteróides, os receptores GR e MR seriam ocupados, enfraquecendo a manifestação de medo e a

reativação da memória traumática nas sessões subsequentes (6 a 8 sessões no total, em semanas separadas).

Para a aferição dos sintomas e colheita de dados objetivos, usaríamos escalas quantificadoras de sintomas (pontuação com gravidade dos sintomas), específicas para o TEPT e padronizadas para a língua portuguesa. O modelo pode ser utilizado para a redução de sintomas ansiosos das fobias específicas, outra patologia psiquiátrica associada à presença de um condicionamento aversivo e o mais prevalente entre os transtornos psiquiátricos (Kessler, Berglund *et al.*, 2005).

O modelo de tratamento é, portanto, aplicável no ambiente de consultório e em ambulatórios especializados, como aqueles existentes em instituições acadêmicas mantenedoras de hospitais-escola, mas também viável no serviço público em geral, devido ao baixo custo operacional, medicamentoso e à simplicidade de sua aplicação (Esquema 5).

**PROPOSTA DE TRATAMENTO AMBULATORIAL DO
TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO COM
GLICOCORTICÓIDES (HIDROCORTISONA)**

Seleção de pacientes com TEPT (ou fobia específica/social).
Critérios claros de exclusão (SCID)

Consentimento livre e esclarecido

Identificação dos estímulos pareados no TEPT (EPs)

Hierarquização das Pista Relacionadas ao Trauma e
Ativadoras de Resposta de Medo

Aplicação de escalas de quantificação de sintomas (analogica
de medo e *PTSD Rating Scale*)

Administração de hidrocortisona 1 hora antes da sessão.
Grupos placebo e propranolol se ensaio clínico. Duplo-cego.

Exposição ao estímulo mais aversivo e próximo do trauma
original

Apresentação curta e intensa do Estímulo Pareado

Novas exposições em intervalos semanais (6 a 8 sessões),
após administração de hidrocortisona (1h)

Aplicação de escala analógica de medo e *PTSD Rating Scale*
em intervalos pré-determinados

Esquema 5. Sequência proposta para o modelo de intervenção com
glicocorticoides no TEPT.

9. CONCLUSÃO

Os glicocorticóides são opções viáveis no tratamento do TEPT por reduzirem as constantes reativações da memória traumática primária e prejudicar as manifestações comportamentais de medo. Devido à interferência nos processos de reativação de memória e de manifestação das respostas de medo subsequentes, é possível reduzir a intensidade dos sintomas ansiosos de modo persistente e a consequente cronificação do transtorno. Além do mais, os glicocorticóides são utilizados em diversas patologias médicas gerais e a sua segurança e tolerabilidade estão bem estabelecidas. Com base nos dados levantados, concluímos que o uso de esteróides para o tratamento do TEPT é viável na prática clínica, apresentando resultados promissores, além de constituir uma abordagem focada nas memórias traumáticas, tanto do trauma primário quanto dos pareamentos secundários e não somente nos sintomas aparentes de ansiedade. Além disso, novos tratamentos devem priorizar o fenômeno da reconsolidação em detrimento do processo de extinção de memórias; este último passível de falha terapêutica em decorrência da recuperação espontânea da memória traumática primária. No entanto, a literatura é escassa em número de ensaios clínicos com glicocorticóides no TEPT e os estudos levantados apresentam pequeno número de indivíduos envolvidos. Estudos adicionais são necessários e devem determinar qual a eficácia real da administração de glicocorticóides no TEPT de acordo com as fases do processo de formação e de reativação da memória traumática original. Ainda, no presente trabalho apresentamos uma proposta de tratamento do TEPT com glicocorticóides, adaptada para o cotidiano de atendimento psiquiátrico.

10. REFERÊNCIAS

ABRARI, K. *et al.* Administration of corticosterone after memory reactivation disrupts subsequent retrieval of a contextual conditioned fear memory: dependence upon training intensity. *Neurobiol Learn Mem* [S.I.], v. 89, n. 2, p. 178-84, Feb 2008.

ADAMEC, R. *et al.* Vulnerability to lasting anxiogenic effects of brief exposure to predator stimuli: sex, serotonin and other factors-relevance to PTSD. *Neurosci Biobehav Rev* [S.I.], v. 32, n. 7, p. 1287-92, Sep 2008.

AERNI, A. *et al.* Low-dose cortisol for symptoms of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* [S.I.], v. 161, n. 8, p. 1488-90, Aug 2004.

ALBERINI, C. M. Mechanisms of memory stabilization: are consolidation and reconsolidation similar or distinct processes? *Trends Neurosci* [S.I.], v. 28, n. 1, p. 51-6, Jan 2005.

ALBERINI, C. M. *et al.* Mechanisms of memory stabilization and destabilization. *Cell Mol Life Sci* [S.I.], v. 63, n. 9, p. 999-1008, May 2006.

ALVES, C. *et al.* Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. *J Pediatr (Rio J)* [S.I.], v. 84, n. 3, p. 192-202, May-Jun 2008.

ANDREANO, J. M.; CAHILL, L. Glucocorticoid release and memory consolidation in men and women. *Psychol Sci* [S.I.], v. 17, n. 6, p. 466-70, Jun 2006.

ANDRUS, M. R.; GILBERT, E. Treatment of civilian and combat-related posttraumatic stress disorder with topiramate. *Ann Pharmacother* [S.I.], v. 44, n. 11, p. 1810-6, Nov 2010.

ARBORELIUS, L. *et al.* The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* [S.I.], v. 160, n. 1, p. 1-12, Jan 1999.

ASSOCIATION, A. P. Diagnostic and statistical manual of mental disorders- DMS-IV. v. 4th. Washington, DC: APA Press, 1994.

BADDOURA, C. [Mental health and war in Lebanon]. *Bull Acad Natl Med* [S.I.], v. 174, n. 5, p. 583-90; discussion 590-3, May 1990.

BAKER, D. G. *et al.* Serial CSF corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* [S.I.], v. 156, n. 4, p. 585-8, Apr 1999.

BALDWIN, D. S. *et al.* Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* [S.I.], v. 19, n. 6, p. 567-96, Nov 2005.

BARRETT, D.; GONZALEZ-LIMA, F. Behavioral effects of metyrapone on Pavlovian extinction. *Neurosci Lett* [S.I.], v. 371, n. 2-3, p. 91-6, Nov 23 2004.

BELANOFF, J. K. *et al.* Corticosteroids and cognition. *J Psychiatr Res* [S.I.], v. 35, n. 3, p. 127-45, May-Jun 2001.

BENTZ, D. *et al.* Enhancing exposure therapy for anxiety disorders with glucocorticoids: from basic mechanisms of emotional learning to clinical applications. *J Anxiety Disord* [S.I.], v. 24, n. 2, p. 223-30, Mar 2010.

BERGER, W. *et al.* Pharmacologic alternatives to antidepressants in posttraumatic stress disorder: a systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [S.I.], v. 33, n. 2, p. 169-80, Mar 17 2009.

BERMAN, D. E.; DUDAI, Y. Memory extinction, learning anew, and learning the new: dissociations in the molecular machinery of learning in cortex. *Science* [S.I.], v. 291, n. 5512, p. 2417-9, Mar 23 2001.

BISSON, J.; ANDREW, M. Psychological treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev* [S.I.], n. 3, p. CD003388, 2007.

BISSON, J. I. *et al.* Psychological treatments for chronic post-traumatic stress disorder. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* [S.I.], v. 190, p. 97-104, Feb 2007.

BLUNDELL, J. *et al.* Block of glucocorticoid synthesis during re-activation inhibits extinction of an established fear memory. *Neurobiol Learn Mem* [S.I.], Feb 17 2011.

BOHUS, B.; DE KLOET, E. R. Adrenal steroids and extinction behavior: antagonism by progesterone, deoxycorticosterone and dexamethasone of a specific effect of corticosterone. *Life Sci* [S.I.], v. 28, n. 4, p. 433-40, Jan 26 1981.

BRANDAO, M. L. *et al.* Different patterns of freezing behavior organized in the periaqueductal gray of rats: association with different types of anxiety. *Behav Brain Res* [S.I.], v. 188, n. 1, p. 1-13, Mar 17 2008.

BRUNET, A. *et al.* Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* [S.I.], v. 42, n. 6, p. 503-6, May 2008.

BRYANT, R. A. Predicting posttraumatic stress disorder from acute reactions. *J Trauma Dissociation* [S.I.], v. 6, n. 2, p. 5-15, 2005.

BUCHANAN, T. W.; LOVALLO, W. R. Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology* [S.I.], v. 26, n. 3, p. 307-17, Apr 2001.

BUCKINGHAM, J. C. Glucocorticoids: exemplars of multi-tasking. *Br J Pharmacol* [S.I.], v. 147 Suppl 1, p. S258-68, Jan 2006.

BURMAN, M. A. *et al.* Role of corticosterone in trace and delay conditioned fear-potentiated startle in rats. *Behav Neurosci* [S.I.], v. 124, n. 2, p. 294-9, Apr 2010.

BUSS, C. *et al.* Autobiographic memory impairment following acute cortisol administration. *Psychoneuroendocrinology* [S.I.], v. 29, n. 8, p. 1093-6, Sep 2004.

CAI, W.-H. *et al.* Postreactivation Glucocorticoids Impair Recall of Established Fear Memory. *J. Neurosci.* [S.I.], v. 26, n. 37, p. 9560-9566, September 13, 2006 2006.

CANNON, W. B. ORGANIZATION FOR PHYSIOLOGICAL HOMEOSTASIS. *Physiol. Rev.* [S.I.], v. 9, n. 3, p. 399-431, July 1, 1929 1929.

CHOY, Y. *et al.* Treatment of specific phobia in adults. *Clin Psychol Rev* [S.I.], v. 27, n. 3, p. 266-86, Apr 2007.

CLEARE, A. J. *et al.* Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomised crossover trial. *Lancet* [S.I.], v. 353, n. 9151, p. 455-8, Feb 6 1999.

CLOITRE, M. Effective psychotherapies for posttraumatic stress disorder: a review and critique. *CNS Spectr* [S.I.], v. 14, n. 1 Suppl 1, p. 32-43, Jan 2009.

COHEN, H. *et al.* Early post-stressor intervention with propranolol is ineffective in preventing posttraumatic stress responses in an animal model for PTSD. *Eur Neuropsychopharmacol* [S.I.], v. 21, n. 3, p. 230-40, Mar 2011.

COLUCCIA, D. *et al.* Glucocorticoid therapy-induced memory deficits: acute versus chronic effects. *J Neurosci* [S.I.], v. 28, n. 13, p. 3474-8, Mar 26 2008.

COOPER, J. *et al.* Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: empirical review and clinical recommendations. *Aust N Z J Psychiatry* [S.I.], v. 39, n. 8, p. 674-82, Aug 2005.

CORDERO, M. I. *et al.* Glucocorticoid involvement in memory formation in a rat model for traumatic memory. *Stress* [S.I.], v. 5, n. 1, p. 73-9, Feb 2002.

DAVIDSON, J. *et al.* Efficacy of sertraline in preventing relapse of posttraumatic stress disorder: results of a 28-week double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* [S.I.], v. 158, n. 12, p. 1974-81, Dec 2001.

DAVIS, L. L. *et al.* Long-term pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder. *CNS Drugs* [S.I.], v. 20, n. 6, p. 465-76, 2006.

DAVIS, M. *et al.* Effects of D-cycloserine on extinction: translation from preclinical to clinical work. *Biol Psychiatry* [S.I.], v. 60, n. 4, p. 369-75, Aug 15 2006.

DE KLOET, E. R. Hormones and the stressed brain. *Ann N Y Acad Sci* [S.I.], v. 1018, p. 1-15, Jun 2004.

DE KLOET, E. R. *et al.* Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* [S.I.], v. 6, n. 6, p. 463-75, Jun 2005.

DE KLOET, E. R. *et al.* Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends Neurosci* [S.I.], v. 22, n. 10, p. 422-6, Oct 1999.

DE KLOET, E. R. *et al.* Function and plasticity of brain corticosteroid receptor systems: action of neuropeptides. *J Steroid Biochem* [S.I.], v. 25, n. 5B, p. 723-31, Nov 1986.

DE QUERVAIN, D. J. Glucocorticoid-induced inhibition of memory retrieval: implications for posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci* [S.I.], v. 1071, p. 216-20, Jul 2006.

DE QUERVAIN, D. J. Glucocorticoid-induced reduction of traumatic memories: implications for the treatment of PTSD. *Prog Brain Res* [S.I.], v. 167, p. 239-47, 2008.

DE QUERVAIN, D. J. *et al.* Glucocorticoids and the regulation of memory in health and disease. *Front Neuroendocrinol* [S.I.], v. 30, n. 3, p. 358-70, Aug 2009.

DE QUERVAIN, D. J. *et al.* Glucocorticoid-induced impairment of declarative memory retrieval is associated with reduced blood flow in the medial temporal lobe. *Eur J Neurosci* [S.I.], v. 17, n. 6, p. 1296-302, Mar 2003.

DE QUERVAIN, D. J. *et al.* Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nat Neurosci* [S.I.], v. 3, n. 4, p. 313-4, Apr 2000.

DELAHANTY, D. L. *et al.* Injury severity, prior trauma history, urinary cortisol levels, and acute PTSD in motor vehicle accident victims. *J Anxiety Disord* [S.I.], v. 17, n. 2, p. 149-64, 2003.

DEROON-CASSINI, T. A. *et al.* Psychopathology and resilience following traumatic injury: a latent growth mixture model analysis. *Rehabil Psychol* [S.I.], v. 55, n. 1, p. 1-11, Feb 2010.

DIAMOND, D. M. *et al.* Psychological stress impairs spatial working memory: relevance to electrophysiological studies of hippocampal function. *Behav Neurosci* [S.I.], v. 110, n. 4, p. 661-72, Aug 1996.

DIERGAARDE, L. *et al.* Pharmacological manipulation of memory reconsolidation: towards a novel treatment of pathogenic memories. *Eur J Pharmacol* [S.I.], v. 585, n. 2-3, p. 453-7, May 13 2008.

DIERKS, M. R. *et al.* Prazosin treatment of nightmares related to posttraumatic stress disorder. *Ann Pharmacother* [S.I.], v. 41, n. 6, p. 1013-7, Jun 2007.

DONLEY, M. P. *et al.* Glucocorticoid receptor antagonism in the basolateral amygdala and ventral hippocampus interferes with long-term memory of contextual fear. *Behav Brain Res* [S.I.], v. 164, n. 2, p. 197-205, Nov 7 2005.

DONOVAN, E. Propranolol use in the prevention and treatment of posttraumatic stress disorder in military veterans: forgetting therapy revisited. *Perspect Biol Med* [S.I.], v. 53, n. 1, p. 61-74, Winter 2010.

DUDAI, Y. Reconsolidation: the advantage of being refocused. *Curr Opin Neurobiol* [S.I.], v. 16, n. 2, p. 174-8, Apr 2006.

DURANT, C. *et al.* The pharmacology of anxiety. *Curr Top Behav Neurosci* [S.I.], v. 2, p. 303-30, 2010.

DUVARCI, S.; NADER, K. Characterization of fear memory reconsolidation. *J Neurosci* [S.I.], v. 24, n. 42, p. 9269-75, Oct 20 2004.

EISENBERG, M. *et al.* Stability of retrieved memory: inverse correlation with trace dominance. *Science* [S.I.], v. 301, n. 5636, p. 1102-4, Aug 22 2003.

EISENHARDT, D.; MENZEL, R. Extinction learning, reconsolidation and the internal reinforcement hypothesis. *Neurobiol Learn Mem* [S.I.], v. 87, n. 2, p. 167-73, Feb 2007.

ELZINGA, B. M. *et al.* Higher cortisol levels following exposure to traumatic reminders in abuse-related PTSD. *Neuropsychopharmacology* [S.I.], v. 28, n. 9, p. 1656-65, Sep 2003.

ENDO, Y. *et al.* Impairment of maze learning in rats following long-term glucocorticoid treatments. *Neurosci Lett* [S.I.], v. 203, n. 3, p. 199-202, Jan 26 1996.

EVANSON, N. K. *et al.* Nongenomic actions of adrenal steroids in the central nervous system. *J Neuroendocrinol* [S.I.], v. 22, n. 8, p. 846-61, Aug 2010.

FEHM, L.; MARGRAF, J. Thought suppression: specificity in agoraphobia versus broad impairment in social phobia? *Behav Res Ther* [S.I.], v. 40, n. 1, p. 57-66, Jan 2002.

FIGUEIRA, I.; MENDLOWICZ, M. [Diagnosis of the posttraumatic stress disorder]. *Rev Bras Psiquiatr* [S.I.], v. 25 Suppl 1, p. 12-6, Jun 2003.

FINK, G. *Encyclopedia of stress*. 2nd. ed. Amsterdam ; Boston: Academic Press, 2007.

FLOOD, J. F. *et al.* Effect on memory processing by D-cycloserine, an agonist of the NMDA/glycine receptor. *Eur J Pharmacol* [S.I.], v. 221, n. 2-3, p. 249-54, Oct 20 1992.

FOA, E. B. *et al.* Context in the clinic: how well do cognitive-behavioral therapies and medications work in combination? *Biol Psychiatry* [S.I.], v. 52, n. 10, p. 987-97, Nov 15 2002.

FORBES, D. *et al.* A guide to guidelines for the treatment of PTSD and related conditions. *J Trauma Stress* [S.I.], v. 23, n. 5, p. 537-52, Oct 2010.

FULLERTON, C. S. *et al.* Acute stress disorder, posttraumatic stress disorder, and depression in disaster or rescue workers. *Am J Psychiatry* [S.I.], v. 161, n. 8, p. 1370-6, Aug 2004.

GESING, A. *et al.* Psychological stress increases hippocampal mineralocorticoid receptor levels: involvement of corticotropin-releasing hormone. *J Neurosci* [S.I.], v. 21, n. 13, p. 4822-9, Jul 1 2001.

GOLIER, J. A. *et al.* Pituitary response to metyrapone in Gulf War veterans: relationship to deployment, PTSD and unexplained health symptoms. *Psychoneuroendocrinology* [S.I.], v. 34, n. 9, p. 1338-45, Oct 2009.

GOTO, Y. *et al.* The Yin and Yang of dopamine release: a new perspective. *Neuropharmacology* [S.l.], v. 53, n. 5, p. 583-7, Oct 2007.

GRAEFF, F. G. Medicamentos Ansiolíticos. In: FREDERICO GUILHERME GRAEFF, F. S. G. (Ed.). *Fundamentos de Psicofarmacologia*. São Paulo: Atheneu, 1999.

HARTL, T. L. *et al.* Predicting high-risk behaviors in veterans with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* [S.l.], v. 193, n. 7, p. 464-72, Jul 2005.

HAUER, D. *et al.* Traumatic memories, post-traumatic stress disorder and serum cortisol levels in long-term survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Brain Res* [S.l.], v. 1293, p. 114-20, Oct 13 2009.

HEIM, C. *et al.* The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* [S.l.], v. 25, n. 1, p. 1-35, Jan 2000.

HEIM, C.; NEMEROFF, C. B. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr* [S.l.], v. 14, n. 1 Suppl 1, p. 13-24, Jan 2009.

HETRICK, S. E. *et al.* Combined pharmacotherapy and psychological therapies for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev* [S.l.], n. 7, p. CD007316, 2010.

HOFMANN, S. G. *et al.* Augmentation of exposure therapy with D-cycloserine for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* [S.l.], v. 63, n. 3, p. 298-304, Mar 2006.

HUPBACH, A. *et al.* Reconsolidation of episodic memories: a subtle reminder triggers integration of new information. *Learn Mem* [S.l.], v. 14, n. 1-2, p. 47-53, Jan-Feb 2007.

INDA, M. C. *et al.* Memory retrieval and the passage of time: from reconsolidation and strengthening to extinction. *J Neurosci* [S.l.], v. 31, n. 5, p. 1635-43, Feb 2 2011.

IPSER, J. *et al.* Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder - a systematic review and meta-analysis. *S Afr Med J* [S.l.], v. 96, n. 10, p. 1088-96, Oct 2006.

IPSER, J. C. *et al.* Pharmacotherapy augmentation strategies in treatment-resistant anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev* [S.I.], n. 4, p. CD005473, 2006.

IZQUIERDO, I. *et al.* Memory retrieval and its lasting consequences. *Neurotox Res* [S.I.], v. 4, n. 5-6, p. 573-593, Aug-Sep 2002.

JOELS, M.; BARAM, T. Z. The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci* [S.I.], v. 10, n. 6, p. 459-66, Jun 2009.

JOELS, M. *et al.* The coming out of the brain mineralocorticoid receptor. *Trends Neurosci* [S.I.], v. 31, n. 1, p. 1-7, Jan 2008.

JOELS, M. *et al.* Chronic stress: implications for neuronal morphology, function and neurogenesis. *Front Neuroendocrinol* [S.I.], v. 28, n. 2-3, p. 72-96, Aug-Sep 2007.

KAPFHAMMER, H. P. *et al.* Posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in long-term survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Psychiatry* [S.I.], v. 161, n. 1, p. 45-52, Jan 2004.

KEENAN, P. A. *et al.* The effect on memory of chronic prednisone treatment in patients with systemic disease. *Neurology* [S.I.], v. 47, n. 6, p. 1396-402, Dec 1996.

KELLNER, M. *et al.* Mineralocorticoid receptor function in patients with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* [S.I.], v. 159, n. 11, p. 1938-40, Nov 2002.

KESSLER, R. C. Posttraumatic stress disorder: the burden to the individual and to society. *J Clin Psychiatry* [S.I.], v. 61 Suppl 5, p. 4-12; discussion 13-4, 2000.

KESSLER, R. C. *et al.* Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* [S.I.], v. 62, n. 6, p. 593-602, Jun 2005.

KESSLER, R. C. *et al.* Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* [S.I.], v. 62, n. 6, p. 617-27, Jun 2005.

KESSLER, R. C. *et al.* Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* [S.I.], v. 52, n. 12, p. 1048-60, Dec 1995.

KHAKSARI, M. *et al.* Central mineralocorticoid receptors are indispensable for corticosterone-induced impairment of memory retrieval in rats. *Neuroscience* [S.I.], v. 149, n. 4, p. 729-38, Nov 23 2007.

KIRSCHBAUM, C.; HELLHAMMER, D. H. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* [S.I.], v. 19, n. 4, p. 313-33, 1994.

KIRSCHBAUM, C. *et al.* Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sci* [S.I.], v. 58, n. 17, p. 1475-83, 1996.

KOHDA, K. *et al.* Glucocorticoid receptor activation is involved in producing abnormal phenotypes of single-prolonged stress rats: a putative post-traumatic stress disorder model. *Neuroscience* [S.I.], v. 148, n. 1, p. 22-33, Aug 10 2007.

KOROL, M. *et al.* Children's responses to a nuclear waste disaster: PTSD symptoms and outcome prediction. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [S.I.], v. 38, n. 4, p. 368-75, Apr 1999.

KOSTEN, T. R. *et al.* Sustained urinary norepinephrine and epinephrine elevation in post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* [S.I.], v. 12, n. 1, p. 13-20, 1987.

KROON, J. A.; CAROBREZ, A. P. Olfactory fear conditioning paradigm in rats: effects of midazolam, propranolol or scopolamine. *Neurobiol Learn Mem* [S.I.], v. 91, n. 1, p. 32-40, Jan 2009.

KRUGERS, H. J. *et al.* Stress hormones and AMPA receptor trafficking in synaptic plasticity and memory. *Nat Rev Neurosci* [S.I.], v. 11, n. 10, p. 675-81, Oct 2010.

KUHLMANN, S. *et al.* Effects of oral cortisol treatment in healthy young women on memory retrieval of negative and neutral words. *Neurobiol Learn Mem* [S.I.], v. 83, n. 2, p. 158-62, Mar 2005.

LADD, C. O. *et al.* Long-term adaptations in glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor mRNA and negative feedback on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis following neonatal maternal separation. *Biol Psychiatry* [S.I.], v. 55, n. 4, p. 367-75, Feb 15 2004.

LANDEIRA-FERNANDEZ, J. Context and Pavlovian conditioning. *Braz J Med Biol Res* [S.I.], v. 29, n. 2, p. 149-73, Feb 1996.

LANG, J. M. *et al.* An algorithm for determining use of trauma-focused cognitive-behavioral therapy. *Psychotherapy (Chic)* [S.I.], v. 47, n. 4, p. 554-69, Dec 2010.

LEDGERWOOD, L. *et al.* D-cycloserine facilitates extinction of learned fear: effects on reacquisition and generalized extinction. *Biol Psychiatry* [S.I.], v. 57, n. 8, p. 841-7, Apr 15 2005.

LIBERZON, I. *et al.* Stress-restress: effects on ACTH and fast feedback. *Psychoneuroendocrinology* [S.I.], v. 22, n. 6, p. 443-53, Aug 1997.

LIGHTMAN, S. L. The neuroendocrinology of stress: a never ending story. *J Neuroendocrinol* [S.I.], v. 20, n. 6, p. 880-4, Jun 2008.

LINDLEY, S. E. *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of augmentation topiramate for chronic combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* [S.I.], v. 27, n. 6, p. 677-81, Dec 2007.

LINTHORST, A. C.; REUL, J. M. Stress and the brain: solving the puzzle using microdialysis. *Pharmacol Biochem Behav* [S.I.], v. 90, n. 2, p. 163-73, Aug 2008.

LUPIEN, S. J. *et al.* Stress-induced declarative memory impairment in healthy elderly subjects: relationship to cortisol reactivity. *J Clin Endocrinol Metab* [S.I.], v. 82, n. 7, p. 2070-5, Jul 1997.

MAIER, S. F.; WATKINS, L. R. Stressor controllability and learned helplessness: the roles of the dorsal raphe nucleus, serotonin, and corticotropin-releasing factor. *Neurosci Biobehav Rev* [S.I.], v. 29, n. 4-5, p. 829-41, 2005.

MARCH, J. S. *et al.* Posttraumatic symptomatology in children and adolescents after an industrial fire. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [S.I.], v. 36, n. 8, p. 1080-8, Aug 1997.

MARSHALL, R. D. *et al.* Comorbidity, impairment, and suicidality in subthreshold PTSD. *Am J Psychiatry* [S.I.], v. 158, n. 9, p. 1467-73, Sep 2001.

MARSHALL, R. D. *et al.* Symptom patterns associated with chronic PTSD in male veterans: new findings from the National Vietnam Veterans Readjustment Study. *J Nerv Ment Dis* [S.I.], v. 194, n. 4, p. 275-8, Apr 2006.

MASON, J. W. *et al.* Urinary free-cortisol levels in posttraumatic stress disorder patients. *J Nerv Ment Dis* [S.I.], v. 174, n. 3, p. 145-9, Mar 1986.

MCCLOSKEY, L. A.; WALKER, M. Posttraumatic stress in children exposed to family violence and single-event trauma. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [S.I.], v. 39, n. 1, p. 108-15, Jan 2000.

MCEWEN, B. S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* [S.I.], v. 87, n. 3, p. 873-904, Jul 2007.

MCEWEN, B. S. *et al.* Prevention of stress-induced morphological and cognitive consequences. *Eur Neuropsychopharmacol* [S.I.], v. 7 Suppl 3, p. S323-8, Oct 1997.

MCEWEN, B. S. *et al.* Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiol Rev* [S.I.], v. 66, n. 4, p. 1121-88, Oct 1986.

MCEWEN, B. S. *et al.* The vulnerability of the hippocampus to protective and destructive effects of glucocorticoids in relation to stress. *Br J Psychiatry Suppl* [S.I.], n. 15, p. 18-23, Feb 1992.

MCFARLANE, A. C. *et al.* The acute stress response following motor vehicle accidents and its relation to PTSD. *Ann N Y Acad Sci* [S.I.], v. 821, p. 437-41, Jun 21 1997.

MCGAUGH, J. L. Memory--a century of consolidation. *Science* [S.I.], v. 287, n. 5451, p. 248-51, Jan 14 2000.

MCGAUGH, J. L. Memory consolidation and the amygdala: a systems perspective. *Trends Neurosci* [S.I.], v. 25, n. 9, p. 456, Sep 2002.

MCGAUGH, J. L. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci* [S.I.], v. 27, p. 1-28, 2004.

MCGAUGH, J. L.; ROOZENDAAL, B. Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Curr Opin Neurobiol* [S.I.], v. 12, n. 2, p. 205-10, Apr 2002.

MCGHEE, L. L. *et al.* The effect of propranolol on posttraumatic stress disorder in burned service members. *J Burn Care Res* [S.I.], v. 30, n. 1, p. 92-7, Jan-Feb 2009.

MCGUIRE, J. *et al.* Enhanced fear recall and emotional arousal in rats recovering from chronic variable stress. *Physiol Behav* [S.I.], v. 101, n. 4, p. 474-82, Nov 2 2010.

MCLEER, S. V. *et al.* Post-traumatic stress disorder in sexually abused children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [S.I.], v. 27, n. 5, p. 650-4, Sep 1988.

MILAD, M. R. *et al.* Fear extinction in rats: implications for human brain imaging and anxiety disorders. *Biol Psychol* [S.I.], v. 73, n. 1, p. 61-71, Jul 2006.

MILLER, L. J. Prazosin for the treatment of posttraumatic stress disorder sleep disturbances. *Pharmacotherapy* [S.I.], v. 28, n. 5, p. 656-66, May 2008.

MILLS, K. L. *et al.* Trauma, PTSD, and substance use disorders: findings from the Australian National Survey of Mental Health and Well-Being. *Am J Psychiatry* [S.I.], v. 163, n. 4, p. 652-8, Apr 2006.

MONFILS, M. H. *et al.* Extinction-reconsolidation boundaries: key to persistent attenuation of fear memories. *Science* [S.I.], v. 324, n. 5929, p. 951-5, May 15 2009.

MORILAK, D. A. *et al.* Role of brain norepinephrine in the behavioral response to stress. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [S.I.], v. 29, n. 8, p. 1214-24, Dec 2005.

MUELLER, D.; CAHILL, S. P. Noradrenergic modulation of extinction learning and exposure therapy. *Behav Brain Res* [S.I.], v. 208, n. 1, p. 1-11, Mar 17 2010.

MUNCK, A. *et al.* Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev* [S.I.], v. 5, n. 1, p. 25-44, Winter 1984.

NADER, K.; EINARSSON, E. O. Memory reconsolidation: an update. *Ann N Y Acad Sci* [S.I.], v. 1191, p. 27-41, Mar 2010.

NADER, K.; HARDT, O. A single standard for memory: the case for reconsolidation. *Nat Rev Neurosci* [S.I.], v. 10, n. 3, p. 224-34, Mar 2009.

NADER, K. *et al.* Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature* [S.I.], v. 406, n. 6797, p. 722-6, Aug 17 2000.

NADER, K. *et al.* The labile nature of consolidation theory. *Nat Rev Neurosci* [S.I.], v. 1, n. 3, p. 216-9, Dec 2000.

NAJARIAN, L. M. *et al.* Relocation after a disaster: posttraumatic stress disorder in Armenia after the earthquake. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [S.I.], v. 35, n. 3, p. 374-83, Mar 1996.

NEPON, J. *et al.* The relationship between anxiety disorders and suicide attempts: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Depress Anxiety* [S.I.], v. 27, n. 9, p. 791-8, Sep 2010.

NEWCOMER, J. W. *et al.* Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. *J Neurosci* [S.I.], v. 14, n. 4, p. 2047-53, Apr 1994.

NEWCOMER, J. W. *et al.* Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment. *Arch Gen Psychiatry* [S.I.], v. 56, n. 6, p. 527-33, Jun 1999.

NEWPORT, D. J. *et al.* Pituitary-adrenal responses to standard and low-dose dexamethasone suppression tests in adult survivors of child abuse. *Biol Psychiatry* [S.I.], v. 55, n. 1, p. 10-20, Jan 1 2004.

NINOMIYA, E. M. *et al.* Spironolactone and low-dose dexamethasone enhance extinction of contextual fear conditioning. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [S.I.], v. 34, n. 7, p. 1229-35, Oct 1 2010.

NORBERG, M. M. *et al.* A meta-analysis of D-cycloserine and the facilitation of fear extinction and exposure therapy. *Biol Psychiatry* [S.I.], v. 63, n. 12, p. 1118-26, Jun 15 2008.

NORTON, P. J.; PRICE, E. C. A meta-analytic review of adult cognitive-behavioral treatment outcome across the anxiety disorders. *J Nerv Ment Dis* [S.I.], v. 195, n. 6, p. 521-31, Jun 2007.

OEI, N. Y. *et al.* Glucocorticoids Decrease Hippocampal and Prefrontal Activation during Declarative Memory Retrieval in Young Men. *Brain Imaging Behav* [S.I.], v. 1, n. 1-2, p. 31-41, Jun 2007.

OITZL, M. S. *et al.* Acute blockade of hippocampal glucocorticoid receptors facilitates spatial learning in rats. *Brain Res* [S.I.], v. 797, n. 1, p. 159-62, Jun 22 1998.

OITZL, M. S. *et al.* Continuous blockade of brain glucocorticoid receptors facilitates spatial learning and memory in rats. *Eur J Neurosci* [S.I.], v. 10, n. 12, p. 3759-66, Dec 1998.

OQUENDO, M. A. *et al.* Lower cortisol levels in depressed patients with comorbid post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology* [S.I.], v. 28, n. 3, p. 591-8, Mar 2003.

ORR, S. P. *et al.* Physiologic responses to sudden, loud tones in monozygotic twins discordant for combat exposure: association with posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* [S.I.], v. 60, n. 3, p. 283-8, Mar 2003.

OSTRANDER, M. M. *et al.* Hypoactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis during recovery from chronic variable stress. *Endocrinology* [S.I.], v. 147, n. 4, p. 2008-17, Apr 2006.

OTTE, C. *et al.* Mineralocorticoid receptor function in posttraumatic stress disorder after pretreatment with metyrapone. *Biol Psychiatry* [S.I.], v. 60, n. 7, p. 784-7, Oct 1 2006.

PANAHI, Y. *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the efficacy and tolerability of sertraline in Iranian veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychol Med* [S.I.], p. 1-8, Feb 24 2011.

PASLAKIS, G. *et al.* Discrimination between patients with melancholic depression and healthy controls: Comparison between

24-h cortisol profiles, the DST and the Dex/CRH test. *Psychoneuroendocrinology* [S.I.], Oct 27 2010.

PHILLIPS, C. J. *et al.* Risk factors for posttraumatic stress disorder among deployed US male marines. *BMC Psychiatry* [S.I.], v. 10, p. 52, 2010.

PITMAN, R. K. *et al.* A novel treatment for post-traumatic stress disorder by reconsolidation blockade with propranolol. *Neuropsychopharmacology* [S.I.], v. 31, p. S8-S9, Dec 2006.

PITMAN, R. K. *et al.* Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry* [S.I.], v. 51, n. 2, p. 189-92, Jan 15 2002.

PLOTSKY, P. M. *et al.* Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am* [S.I.], v. 21, n. 2, p. 293-307, Jun 1998.

PONNIAH, K.; HOLLON, S. D. Empirically supported psychological treatments for adult acute stress disorder and posttraumatic stress disorder: a review. *Depress Anxiety* [S.I.], v. 26, n. 12, p. 1086-109, 2009.

PRAGER, E. M.; JOHNSON, L. R. Stress at the synapse: signal transduction mechanisms of adrenal steroids at neuronal membranes. *Sci Signal* [S.I.], v. 2, n. 86, p. re5, 2009.

PYNOOS, R. S. *et al.* Life threat and posttraumatic stress in school-age children. *Arch Gen Psychiatry* [S.I.], v. 44, n. 12, p. 1057-63, Dec 1987.

PYNOOS, R. S. *et al.* A behavioral animal model of posttraumatic stress disorder featuring repeated exposure to situational reminders. *Biol Psychiatry* [S.I.], v. 39, n. 2, p. 129-34, Jan 15 1996.

RASKIND, M. A. *et al.* Prazosin reduces nightmares in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* [S.I.], v. 63, n. 7, p. 565-8, Jul 2002.

RAVINDRAN, L. N.; STEIN, M. B. Pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder. *Curr Top Behav Neurosci* [S.I.], v. 2, p. 505-25, 2010.

REINHERZ, H. Z. *et al.* Prevalence of psychiatric disorders in a community population of older adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [S.I.], v. 32, n. 2, p. 369-77, Mar 1993.

RESSLER, K. J. *et al.* Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Arch Gen Psychiatry* [S.I.], v. 61, n. 11, p. 1136-44, Nov 2004.

REUL, J. M.; DE KLOET, E. R. Anatomical resolution of two types of corticosterone receptor sites in rat brain with in vitro autoradiography and computerized image analysis. *J Steroid Biochem* [S.I.], v. 24, n. 1, p. 269-72, Jan 1986.

RINNE, T. *et al.* Hyperresponsiveness of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone challenge in female borderline personality disorder subjects with a history of sustained childhood abuse. *Biol Psychiatry* [S.I.], v. 52, n. 11, p. 1102-12, Dec 1 2002.

RODRIGUES, S. M. *et al.* The influence of stress hormones on fear circuitry. *Annu Rev Neurosci* [S.I.], v. 32, p. 289-313, 2009.

ROOZENDAAL, B. Stress and memory: opposing effects of glucocorticoids on memory consolidation and memory retrieval. *Neurobiol Learn Mem* [S.I.], v. 78, n. 3, p. 578-95, Nov 2002.

ROOZENDAAL, B. *et al.* Adrenal stress hormones, amygdala activation, and memory for emotionally arousing experiences. *Prog Brain Res* [S.I.], v. 167, p. 79-97, 2008.

ROOZENDAAL, B. *et al.* Noradrenergic activation of the basolateral amygdala modulates consolidation of object recognition memory. *Neurobiol Learn Mem* [S.I.], v. 90, n. 3, p. 576-9, Oct 2008.

ROOZENDAAL, B. *et al.* Basolateral amygdala noradrenergic activity mediates corticosterone-induced enhancement of auditory fear conditioning. *Neurobiol Learn Mem* [S.I.], v. 86, n. 3, p. 249-55, Nov 2006.

ROSE, S. *et al.* Psychological debriefing for preventing post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev* [S.I.], n. 2, p. CD000560, 2002.

SACK, W. H. *et al.* Twelve-year follow-up study of Khmer youths who suffered massive war trauma as children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [S.I.], v. 38, n. 9, p. 1173-9, Sep 1999.

SAJADI, A. A. *et al.* Blocking effects of intra-hippocampal naltrexone microinjections on glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval in rats. *Neuropharmacology* [S.I.], v. 52, n. 2, p. 347-54, Feb 2007.

SANDI, C. *et al.* Experience-dependent facilitating effect of corticosterone on spatial memory formation in the water maze. *Eur J Neurosci* [S.I.], v. 9, n. 4, p. 637-42, Apr 1997.

SAPOLSKY, R. M. Why stress is bad for your brain. *Science* [S.I.], v. 273, n. 5276, p. 749-50, Aug 9 1996.

SARA, S. J. Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering. *Learn Mem* [S.I.], v. 7, n. 2, p. 73-84, Mar-Apr 2000a.

SARA, S. J. Strengthening the shaky trace through retrieval. *Nat Rev Neurosci* [S.I.], v. 1, n. 3, p. 212-3, Dec 2000b.

SAUTTER, F. J. *et al.* Corticotropin-releasing factor in posttraumatic stress disorder (PTSD) with secondary psychotic symptoms, nonpsychotic PTSD, and healthy control subjects. *Biol Psychiatry* [S.I.], v. 54, n. 12, p. 1382-8, Dec 15 2003.

SAVIN, D. *et al.* The Khmer Adolescent Project: III. A study of trauma from Thailand's Site II refugee camp. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [S.I.], v. 35, n. 3, p. 384-91, Mar 1996.

SCHELLING, G. *et al.* The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder in survivors. *Biol Psychiatry* [S.I.], v. 50, n. 12, p. 978-85, Dec 15 2001.

SCHELLING, G. *et al.* Exposure to high stress in the intensive care unit may have negative effects on health-related quality-of-life outcomes after cardiac surgery. *Crit Care Med* [S.I.], v. 31, n. 7, p. 1971-80, Jul 2003.

SCHELLING, G. *et al.* Can posttraumatic stress disorder be prevented with glucocorticoids? *Ann N Y Acad Sci* [S.I.], v. 1032, p. 158-66, Dec 2004.

SCHELLING, G. *et al.* Efficacy of hydrocortisone in preventing posttraumatic stress disorder following critical illness and major surgery. *Ann N Y Acad Sci* [S.I.], v. 1071, p. 46-53, Jul 2006.

SCHILLER, D. *et al.* Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature* [S.I.], v. 463, n. 7277, p. 49-53, Jan 7 2010.

SCHILLER, D.; PHELPS, E. A. Does reconsolidation occur in humans? *Front Behav Neurosci* [S.I.], v. 5, p. 24, 2011.

SCHWEGLER, K. *et al.* Cortisol reduces recall of explicit contextual pain memory in healthy young men. *Psychoneuroendocrinology* [S.I.], v. 35, n. 8, p. 1270-3, Sep 2010.

SHAD, M. U. *et al.* Novel combination strategy to optimize treatment for PTSD. *Hum Psychopharmacol* [S.I.], Feb 9 2011.

SHALEV, A. Y. Posttraumatic stress disorder and stress-related disorders. *Psychiatr Clin North Am* [S.I.], v. 32, n. 3, p. 687-704, Sep 2009.

SHALEV, A. Y. *et al.* Auditory startle response in trauma survivors with posttraumatic stress disorder: a prospective study. *Am J Psychiatry* [S.I.], v. 157, n. 2, p. 255-61, Feb 2000.

SHANK, R. P.; MARYANOFF, B. E. Molecular pharmacodynamics, clinical therapeutics, and pharmacokinetics of topiramate. *CNS Neurosci Ther* [S.I.], v. 14, n. 2, p. 120-42, Summer 2008.

SHATAN, C. F. The grief of soldiers: Vietnam combat veterans' self-help movement. *Am J Orthopsychiatry* [S.I.], v. 43, n. 4, p. 640-53, Jul 1973.

SHAW, J. A. *et al.* Twenty-one-month follow-up study of school-age children exposed to Hurricane Andrew. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [S.I.], v. 35, n. 3, p. 359-64, Mar 1996.

SILVERMAN, W. K. *et al.* Evidence-based psychosocial treatments for children and adolescents exposed to traumatic events. *J Clin Child Adolesc Psychol* [S.I.], v. 37, n. 1, p. 156-83, Jan 2008.

SOLOMON, S. D.; DAVIDSON, J. R. Trauma: prevalence, impairment, service use, and cost. *J Clin Psychiatry* [S.I.], v. 58 Suppl 9, p. 5-11, 1997.

SOLOMON, Z. *et al.* Reactivation of combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* [S.I.], v. 144, n. 1, p. 51-5, Jan 1987.

SOLOMON, Z. *et al.* Exposure to recurrent combat stress: combat stress reactions among Israeli soldiers in the Lebanon War. *Psychol Med* [S.I.], v. 17, n. 2, p. 433-40, May 1987.

SOLOMON, Z. *et al.* Trauma deepens trauma: the consequences of recurrent combat stress reaction. *Isr J Psychiatry Relat Sci* [S.I.], v. 27, n. 4, p. 233-41, 1990.

SORAVIA, L. M. *et al.* Glucocorticoids do not reduce subjective fear in healthy subjects exposed to social stress. *Biol Psychol* [S.I.], v. 81, n. 3, p. 184-8, Jul 2009.

SORAVIA, L. M. *et al.* Glucocorticoids reduce phobic fear in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* [S.I.], v. 103, n. 14, p. 5585-90, Apr 4 2006.

SOUTHWICK, S. M. *et al.* Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* [S.I.], v. 54, n. 8, p. 749-58, Aug 1997.

STEHBERG, J. *et al.* Impairment of aversive memory reconsolidation by localized intracranial electrical stimulation. *Eur J Neurosci* [S.I.], v. 29, n. 5, p. 964-9, Mar 2009.

STEIN, D. J. *et al.* Cape Town consensus on posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr* [S.I.], v. 14, n. 1 Suppl 1, p. 52-8, Jan 2009.

STEIN, D. J. *et al.* Pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder: a review of meta-analyses and treatment guidelines. *CNS Spectr* [S.I.], v. 14, n. 1 Suppl 1, p. 25-31, Jan 2009.

STEIN, D. J. *et al.* Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev* [S.I.], n. 1, p. CD002795, 2006.

STEIN, M. B. *et al.* Pharmacotherapy to prevent PTSD: Results from a randomized controlled proof-of-concept trial in physically injured patients. *J Trauma Stress* [S.I.], v. 20, n. 6, p. 923-32, Dec 2007.

STROHLE, A.; HOLSBOER, F. Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. *Pharmacopsychiatry* [S.I.], v. 36 Suppl 3, p. S207-14, Nov 2003.

SUAREZ, L. D. *et al.* Updating contextual information during consolidation as result of a new memory trace. *Neurobiol Learn Mem* [S.I.], v. 93, n. 4, p. 561-71, May 2010.

SUZUKI, A. *et al.* Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *J Neurosci* [S.I.], v. 24, n. 20, p. 4787-95, May 19 2004.

TAUBENFELD, S. M. *et al.* Preclinical assessment for selectively disrupting a traumatic memory via postretrieval inhibition of glucocorticoid receptors. *Biol Psychiatry* [S.I.], v. 65, n. 3, p. 249-57, Feb 1 2009.

TAYLOR, H. R. *et al.* Prazosin for treatment of nightmares related to posttraumatic stress disorder. *Am J Health Syst Pharm* [S.I.], v. 65, n. 8, p. 716-22, Apr 15 2008.

TERR, L. C. "Forbidden games:" post-traumatic child's play. *J Am Acad Child Psychiatry* [S.I.], v. 20, n. 4, p. 741-60, Autumn 1981.

TOLLENAAR, M. S. *et al.* Immediate and prolonged effects of cortisol, but not propranolol, on memory retrieval in healthy young men. *Neurobiol Learn Mem* [S.I.], v. 91, n. 1, p. 23-31, Jan 2009.

TRONEL, S.; ALBERINI, C. M. Persistent disruption of a traumatic memory by postretrieval inactivation of glucocorticoid receptors in the amygdala. *Biol Psychiatry* [S.I.], v. 62, n. 1, p. 33-9, Jul 1 2007.

TRONSON, N. C. *et al.* Bidirectional behavioral plasticity of memory reconsolidation depends on amygdalar protein kinase A. *Nat Neurosci* [S.I.], v. 9, n. 2, p. 167-9, Feb 2006.

TUCKER, P. *et al.* Efficacy and safety of topiramate monotherapy in civilian posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* [S.I.], v. 68, n. 2, p. 201-6, Feb 2007.

ULRICH-LAI, Y. M.; HERMAN, J. P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci* [S.I.], May 13 2009.

VAN DER KOLK, B. A. *et al.* The history of trauma in psychiatry. *Psychiatr Clin North Am* [S.I.], v. 17, n. 3, p. 583-600, Sep 1994.

WALKER, D. L. *et al.* Facilitation of conditioned fear extinction by systemic administration or intra-amygdala infusions of D-cycloserine as assessed with fear-potentiated startle in rats. *J Neurosci* [S.I.], v. 22, n. 6, p. 2343-51, Mar 15 2002.

WALKER, M. P. *et al.* Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature* [S.I.], v. 425, n. 6958, p. 616-20, Oct 9 2003.

WANG, X. Y. *et al.* Stress impairs reconsolidation of drug memory via glucocorticoid receptors in the basolateral amygdala. *J Neurosci* [S.I.], v. 28, n. 21, p. 5602-10, May 21 2008.

WASSERMAN, E. A.; MILLER, R. R. What's elementary about associative learning? *Annu Rev Psychol* [S.I.], v. 48, p. 573-607, 1997.

WEIS, F. *et al.* Stress doses of hydrocortisone reduce chronic stress symptoms and improve health-related quality of life in high-risk patients after cardiac surgery: a randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* [S.I.], v. 131, n. 2, p. 277-82, Feb 2006.

WESSA, M.; FLOR, H. Failure of extinction of fear responses in posttraumatic stress disorder: evidence from second-order conditioning. *Am J Psychiatry* [S.I.], v. 164, n. 11, p. 1684-92, Nov 2007.

WILLNER, P. Validation criteria for animal models of human mental disorders: learned helplessness as a paradigm case. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [S.I.], v. 10, n. 6, p. 677-90, 1986.

YAMAMOTO, S. *et al.* Single prolonged stress: toward an animal model of posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* [S.I.], v. 26, n. 12, p. 1110-7, 2009.

YEHUDA, R. *et al.* The ACTH response to dexamethasone in PTSD. *Am J Psychiatry* [S.I.], v. 161, n. 8, p. 1397-403, Aug 2004.

YEHUDA, R. *et al.* Circadian rhythm of salivary cortisol in Holocaust survivors with and without PTSD. *Am J Psychiatry* [S.I.], v. 162, n. 5, p. 998-1000, May 2005.

YEHUDA, R. *et al.* Changes in relative glucose metabolic rate following cortisol administration in aging veterans with posttraumatic stress disorder: an FDG-PET neuroimaging study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* [S.I.], v. 21, n. 2, p. 132-43, Spring 2009.

YEHUDA, R.; LEDOUX, J. Response variation following trauma: a translational neuroscience approach to understanding PTSD. *Neuron* [S.I.], v. 56, n. 1, p. 19-32, Oct 4 2007.

YEHUDA, R. *et al.* Increased pituitary activation following metyrapone administration in post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* [S.I.], v. 21, n. 1, p. 1-16, Jan 1996.

YEHUDA, R. *et al.* Predicting the development of posttraumatic stress disorder from the acute response to a traumatic event. *Biol Psychiatry* [S.I.], v. 44, n. 12, p. 1305-13, Dec 15 1998.

YEHUDA, R. *et al.* Relationship between posttraumatic stress disorder characteristics of Holocaust survivors and their adult offspring. *Am J Psychiatry* [S.I.], v. 155, n. 6, p. 841-3, Jun 1998.

ZANCHI, N. E. *et al.* Glucocorticoids: extensive physiological actions modulated through multiple mechanisms of gene regulation. *J Cell Physiol* [S.I.], v. 224, n. 2, p. 311-5, Aug 2010.

ZATZICK, D. F. *et al.* Posttraumatic stress disorder and functioning and quality of life outcomes in a nationally representative sample of male Vietnam veterans. *Am J Psychiatry* [S.I.], v. 154, n. 12, p. 1690-5, Dec 1997.

ZATZICK, D. F. *et al.* Reevaluating the association between emergency department heart rate and the development of posttraumatic stress disorder: A public health approach. *Biol Psychiatry* [S.I.], v. 57, n. 1, p. 91-5, Jan 1 2005.

ZHE, D. *et al.* Expressions of hippocampal mineralocorticoid receptor (MR) and glucocorticoid receptor (GR) in the single-prolonged

stress-rats. *Acta Histochem Cytochem* [S.l.], v. 41, n. 4, p. 89-95, Aug 28 2008.

ZOHAR, J. *et al.* Post-traumatic stress disorder: facts and fiction. *Curr Opin Psychiatry* [S.l.], v. 21, n. 1, p. 74-7, Jan 2008.